

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Organická chemie



David Hurný

**Syntéza cyklických sloučenin za využití organokatalýzy a katalýzy
komplexy přechodných kovů**

Synthesis of cycles using organocatalysis and catalysis with metal complexes

Diplomová práce

Vedoucí závěrečné práce:
Doc. RNDr. Jan Veselý, Ph.D.

Praha, 2014

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 28. 8. 2014

David Hurný

Poděkování

Děkuji především panu doc. Janu Veselému, Ph.D. za ochotu se mi věnovat a vést mě při školení v oblasti práce na tomto diplomovém projektu. Dále kolektivu laboratoře 141 a kamarádům. Katedře za možnost studovat právě zde. Velké díky patří mé mamince a kamarádům.

Abstrakt

Tato diplomová práce se zabývá enantioselektivní přípravou cyklických sloučenin a to za využití kombinace organokatalýzy a katalyzátorů na bázi přechodných kovů. Jedná se především o využití aminokatalyzátorů pro aktivaci aldehydové skupiny a o sloučeniny mědi na aktivaci terminálního alkynu.

První část práce je zaměřena na přípravu výchozích látek pro cyklizace (α -oxoesterů, α -substituovaných nitroalkenů a α -substituovaných aldehydů). Druhá část práce je věnována samotné karbocyklizační reakci a nalezení optimálních podmínek pro dosažení vysoké stereoselektivity reakce..

Klíčová slova

aminokatalýza, katalýza komplexy přechodných kovů, organokatalýza, karbocyklizační reakce, „one-pot“ reakce

Abstract

This thesis deals with an enantioselective synthesis of cyclic compounds by using a combination of organocatalysis and transition metal catalysis. The thesis deals mainly with usage of aminocatalyst for activation of aldehydes and copper catalyst for activation of terminal triple bond.

The first part is focused on the preparation of starting compounds for cyclizations (α -oxoesters, α -substituted nitroalkanes and α -substituted aldehydes). The second part concerns carbocyclization itself and optimization of reaction conditions to achieve highly stereoselective reaction.

Key words

aminocatalysis, catalysis with metal complexes, organocatalysis, carbocyclization reaction, „one-pot“ reaction

Obsah

Poděkování	3
Abstrakt	4
Klíčová slova.....	4
Abstract	5
Key words	5
Seznam použitých zkratk.....	8
1. Teoretická část	9
1.1. Úvod	9
1.2. Asymetrická syntéza.....	9
1.3. Katalýza komplexy přechodných kovů	11
1.4. Organokatalýza.....	12
1.5. Nekovalentní organokatalýza	16
1.5.1. Aktivace vodíkovou vazbou.....	16
1.5.2. Katalyzátory fázového přenosu	17
1.6. Kovalentní organokatalýza	19
1.6.1. Brønstedovy báze	19
1.6.2. <i>N</i> -Heterocyklické karbeny – Lewisovy báze	20
1.6.3. Katalýza enaminovou aktivací	22
1.6.4. Katalýza iminiovou aktivací.....	25
1.6.5. SOMO aktivace	29
1.7. Spojení organokatalýzy a katalýzy komplexy přechodných kovů	31
1.7.1. Kombinace aminokatalýzy a katalyzátorů na bázi přechodných kovů	33
1.7.2. Adice enaminu na π -aktivovaný alkyn.....	34
2. Cíle práce	39
3. Výsledky a diskuze	40
3.1. Příprava výchozích látek – deriváty aldehydu.....	40
1.8. Příprava výchozích látek – deriváty α -oxoesteru	44
3.2. Příprava výchozích látek – deriváty nitrosloučenin	45
1.9. Karbocyklizační reakce	46
1.10. Karbocyklizační reakce ve „one-pot“ provedení	47
4. Experimentální část.....	57
5. Závěr	67
6. Seznam použité literatury.....	68

Seznam použitých zkratk

Bn	benzyl
BINAP	2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl
DCE	1,2-dichlorethan
DMAP	<i>N,N</i> -4-dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
(<i>S</i>)-DPPTMS	(<i>S</i>)- α,α -difenyl-2-pyrrolidinmethanol
DMSO	dimethylsulfoxid
ekv.	ekvivalent
Et ₃ N	triethylamin
Et ₂ O	diethylether
EtOAc	ethyl-acetát
EtOH	ethanol
MS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
IR	infračervené záření
LT	teplota laboratoře
Me	methyl
MeCN	acetonitril
MeOH	methanol
Ms	mesyl
MsCl	methansulfonylchlorid
NMR	nukleární magnetická rezonance
Ns	nosyl
OTf	triflát
PPh ₃	trifenylfosfin
RVO	rotační vakuová odparka
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie
TMSCl	trimethylsilylchlorid
Ts	tosyl
BINAP	2,2'-bis(difenylfosfin)-1,1'-binaftyl

1. Teoretická část

1.1. Úvod

Organická syntéza je živým, stále se vyvíjejícím oborem organické chemie. Jejím hlavním cílem je navrhování metodiky přípravy složitějších organických látek z látek jednoduchých (a to co nejjednodušším a nejelegantnějším způsobem). Slovo „syntéza“ bylo poprvé použité německým chemikem (Hermann Kolbe) v článku popisující přípravu kyseliny octové ze sirouhlíku.¹ Dokázal tak, že organické látky mohou být připraveny z čistě anorganických. V uplynulých letech byla připravena široká škála moderních metodik a nových činidel. Pole působnosti tohoto oboru je velké – od aplikace při syntéze léčiv či přírodních látek, ve vojenském, potravinářském a textilním průmyslu, až po materiálovou chemii.

Jedním z účinných „nástrojů“ organické syntézy je katalýza. Za vhodných podmínek díky ní dokážeme řídit průběh chemické reakce. Katalyzátory jsou látky, které urychlují průběh chemické reakce (probíhá nová reakční cesta), ale samy se nespotřebovávají a na konci reakce se regenerují.

1.2. Asymetrická syntéza

Do počátku 70. let 20. století bylo nejpoužívanější metodou k získání čistých enantiomerů dělení racemických směsí. Potřeba připravit látky v čisté formě byla umocněna především skutečností, že některé enantiomery mohou být rozdílně biologicky aktivní. Dalším způsobem, jak získat čisté enantiomery, byla izolace enantiomerně čistých dostupných prekurzorů (přírodní látky jako sacharidy, aminokyseliny či alkaloidy) a jejich případná další derivatizace.² Tyto metody byly však ekonomicky nevýhodné a proto se hledaly účinnější způsoby, jak převést achirální substráty na chirální produkty s co největší enantiomerní čistotou. Metody, kdy vzniká při reakci enantiomerní přebytek lze rozdělit na 4 základní přístupy:^{3,4}

Substrátem řízené metody („chiral pool strategy“), které využívají enantiomerně čisté látky jako výchozí substrát (schéma 1). Stereochemie nově vznikajícího chirálního centra se řídí již přítomnou chirální skupinou.

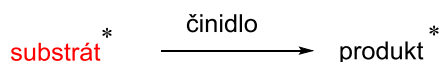


Schéma 1: Substrátem řízená metoda.

Metody řízené pomocnou látkou („chiral auxiliary strategy“). V tomto případě je použita enatiomerně čistá látka ve stechiometrickém množství, která se váže na původně achirální substrát. Tím se v blízkosti navázání indukují vznik nového chirálního centra. Odstraněním pomocné látky po proběhnutí reakce (která může být recyklována) se získá opticky aktivní produkt (schéma 2). Nevýhodou této metody je prodloužení reakční série o krok připojení a odstranění pomocné skupiny.

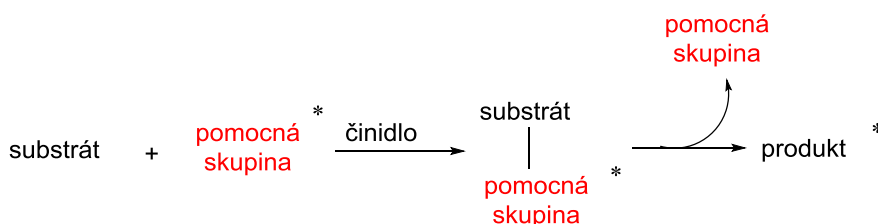


Schéma 2: Metoda řízená pomocnou látkou.

Reagentem řízené metody („reagent control strategy“) využívají přidavku chirálního činidla, což odstraňuje nevýhodu předešlé metody (schéma 3). V tomto případě je průběh stereochemie řízen intermolekulárně.



Schéma 3: Reagentem řízené metody.

Katalyzátorem řízené metody („catalyst control strategy“). Jedná se o kombinaci druhé a třetí metody, kdy je využito chirálního katalyzátoru pro transformaci achirálního substrátu na chirální produkt (schéma 4).



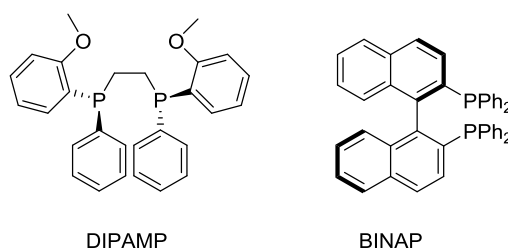
Schéma 4: Katalyzátorem řízené metody.

Právě poslední zmíněná metoda se stala v poslední době nejvíce využívanou. Výhoda tkví v tom, že stačí katalytické množství látky na tvorbu velkého množství chirálního produktu.⁵

Oblasti asymetrické syntézy můžeme rozdělit do několika podskupin (avšak toto dělení má dnes spíše historický význam a jednotlivé skupiny se prolínají k dosažení lepších výsledků a vývoji nových transformací). Jedná se o (1) **katalýzu komplexy přechodných kovů**, (2) **enzymovou katalýzu**, a (3) **organokatalýzu**.

1.3. Katalýza komplexy přechodných kovů

Do konce minulého století, umění asymetrické katalýzy stálo především na základech použití katalyzátorů komplexů přechodných kovů. Ač toto odvětví poskytovalo výborné výsledky, jistým problémem byla finanční náročnost, toxicita a náchylnost na reakční podmínky („suchá“ rozpouštědla, náchylnost na vzdušnou vlhkost). Velmi běžně se dnes používají přechodné kovy jako Ni, Pd, Pt, Co, Rh, Mo, W, Cu a mnoho dalších. Jde o velice dobře propracovanou metodiku nacházející uplatnění pro reakce typu cross-coupling,⁶ cykloadice,⁷ C-H aktivace,⁸ cyklotrimerizace,⁹ štěpení C-C vazeb,¹⁰ konjugované adice¹¹ a cyklizace.¹² Právě tvorba vazeb C-C byla vždy jedním z nejdůležitějších problémů organické chemie, především při syntéze složitějších molekul. V historii byla vyvinuta metodika pro tvorbu C-C vazby (adice, nukleofilní substituce atd.), ovšem obecnou metodou pro tvorbu C-C vazby mezi sp nebo sp^2 uhlíkovými atomy se staly až reakce katalyzované komplexy přechodných kovů.¹³ Přechodný kov v těchto procesech řídí průběh reakce tím, že zapojuje ostatní molekuly (ligandy) do svého koordinačního okolí. Tím dochází k aktivaci nebo stabilizaci připojené molekuly. V oblasti asymetrické katalýzy kovy se pak využívá zavedení chirálního ligandu a možnost tak indukovat enantioselektivní průběh reakce. Příkladem těchto ligandů je například BINAP, nebo DIPAMP (obrázek 1).



Obrázek 1: Příklady ligandů využívaných v asymetrické kovové katalýze.

Například asymetrická hydrogenace našla uplatnění při syntéze (*S*)-Dopy, látky používané při léčbě Parkinsonovy choroby (schéma 5).¹⁴

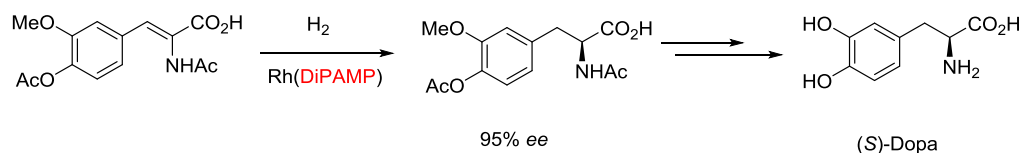


Schéma 5: Syntéza (*S*)-Dopy.

Ze širokého spektra uplatnění katalýzy přechodnými kovy se lze zastavit (vzhledem k tématu této práce) u způsobů aktivace trojné vazby v alkynech. V posledních letech se

objevují aktivace alkynů především komplexy platiny, palladia, zlata, mědi či india. Uplatnění této aktivace nachází v řadě důležitých transformací, jako například cyklizace, cykloizomerizace, cykloadice. Zatímco Lewisovy kyseliny hlavních skupiny (BX_3 jako je $AlCl_3$, BCl_3 a další) tvoří mnohem silnější komplexy s heteroatomy (O, N) než s násobnou vazbou C-C (označované jako σ -elektrofilní Lewisovy kyseliny), tak v případě solí CuL_n , AgL_n , AuL_n a Pt solí pozorujeme zesílení afinity koordinace k násobné vazbě C-C (π -elektrofilní Lewisovy kyseliny).¹⁵

1.4. Organokatalýza

Organokatalýza, neboli katalýza malými organickými molekulami, je velice populární a účinnou metodikou syntézy chirálních molekul. Předností tohoto směru je snadná dostupnost z přírodních zdrojů, nízká toxicita, finanční nenáročnost a šetrnost k životnímu prostředí. Pro samotnou práci s katalyzátory je výhodnou relativní stabilita vůči vlhkosti a kyslíku. Tím také odpadá nutnost pracovat v suchých rozpouštědlech.

Za vůbec první případ asymetrické syntézy využívající organokatalýzy lze považovat dekarboxylaci katalyzovanou alkaloidem brucinem popsanou v roce 1904. Dalším klíčovým objevem bylo v roce 1910 zjištění, že primární aminokyseliny vykazují katalytickou aktivitu v Knoevenagelově reakci. O dvacet let později, Kuhn a Hoffer publikovali také aldolovou kondenzaci katalyzovanou sekundárním aminem.

V roce 1913 pak Bredig a Fiske popsali asymetrickou adici HCN na benzaldehyd katalyzovanou chinolínovými alkaloidy (schéma 6).¹⁶

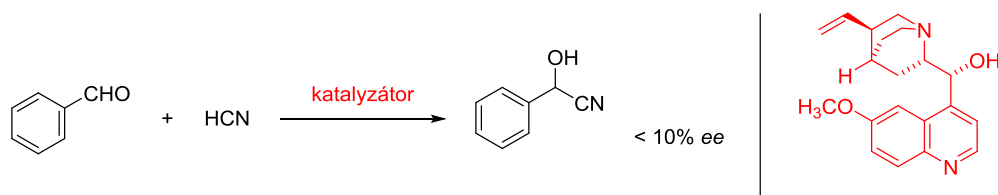


Schéma 6: Asymetrická adice HCN na benzaldehyd.

Nicméně, všechny tyto příklady vedly jen k nízkému enantiomernímu přebytku. Později, v roce 1960, Pracejus publikoval organokatalytickou methanolýzu ketenu (schéma 7).¹⁷

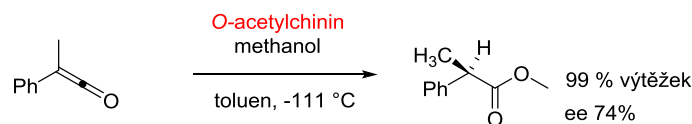


Schéma 7: Organokatalytická methanolýza ketenu.

Organokatalýze však byla věnována pozornost především v 70. a 80. letech, kdy se podařilo využít (*S*)-prolin v asymetrické aldolizaci. V této reakci (Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechertova reakce) reaguje achirální triketon za vzniku bicycklického produktu se dvěma stereogenními centry.^{18,19} V následném kroku dochází k dehydrataci za vzniku příslušného cycklického endionu s 97% enantiomerním přebytkem (schéma 8), který je důležitým intermediátem při syntéze steroidů.

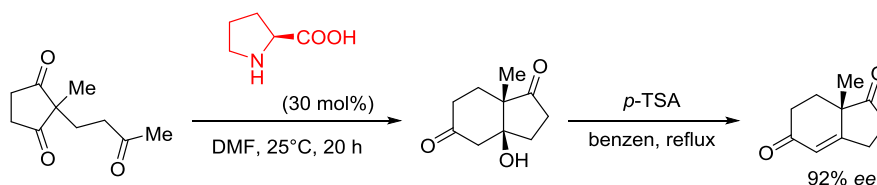


Schéma 8: Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechertova reakce.

V letech 1980-2000 se objevily další způsoby využití organokatalýzy – katalyzátory fázového přenosu a katalyzátory využívající aktivaci skrze vodíkovou vazbu. Nicméně mechanismus zapojení katalyzátorů nebyl zcela objasněn až do roku 2000, kdy skupina List, Lerner a Barbas III objasnili roli katalyzátoru v případě enaminové katalýzy.²⁰ Fakt, že i další primární, sekundární či terciární aminy jsou schopny aktivovat karbonylové skupiny vedl k rozvoji organokatalýzy a nastalo období renesance v této oblasti.

Termín organokatalýza byl poprvé použit v roce 2000 MacMillanem pro asymetrickou Dielsovu-Alderovu reakci cyklopentadienu s cinnamaldehydem katalyzovanou sekundárními aminy (schéma 9).²¹

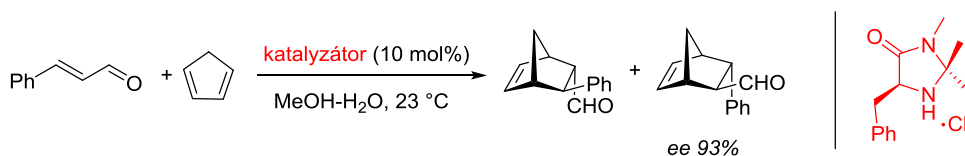


Schéma 9: Organokatalytická asymetrická Diels-Alderova cyklizace.

V roce 2000 se objevila také práce Woodwarda, který aplikoval katalýzu (*R*)-prolinem v kaskádové reakci při syntéze klíčového intermediátu pro syntézu Erythromycinu (schéma 10).²²

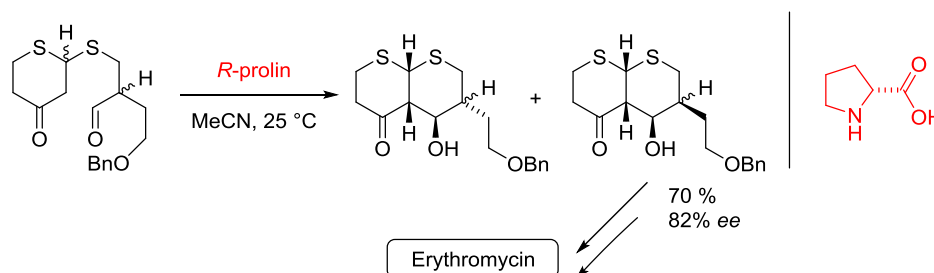


Schéma 10: Organokatalytická reakce uplatněná při syntéze Erythromycinu.

V tomto století se pak již setkáváme s širokým rozvojem organokatalýzy. Mezi nejvýznamnější patří: využití organokatalýzy při Friedelově-Craftsově reakci (MacMillan 2001)²³, objev bifunkčních katalyzátorů (Takemoto 2003)²⁴ a nových katalyzátorů derivátů kyseliny fosforečné (Akiyama a Terada 2004)²⁵, první organokaskádová reakce (MacMillan 2005)²⁶, epoxidace enalů (Jørgensen 2005)²⁷, vývoj SOMO aktivace a fotoredoxních katalyzátorů (MacMillan 2007 a 2009)^{28,29} a mnoho dalších, které lze nalézt v literatuře.

Organokatalyzátory (resp. aktivační módy) můžeme rozdělit do několika skupin. Z pohledu charakteru interakce mezi katalyzátorem a substrátem jde o 1) **nekovalentní** interakci či 2) **kovalentní** interakci, zatímco z pohledu chemické povahy katalyzátoru na **Lewisovy báze**, **Levisovy kyseliny** a **Brønstedovy báze** či **kyseliny**.³⁰ Je však důležité si uvědomit, že organokatalyzátory (aminokyseliny či deriváty fosforečných kyselin) mohou interagovat se substrátem kovalentní i nekovalentní interakcí zároveň, nebo mohou mít duální charakter kyseliny-báze. V případě skupiny využívající nekovalentních interakcí může být uplatněna vodíková vazba nebo tvorba iontových párů (katalyzátory fázové přenosu, Brønstedovy báze). Pokud jde o katalyzátory poskytující kovalentní interakci, tak sem řadíme *N*-heterocyklické karbeny, aminokatalýzu, katalýzu heterocykly obsahující bor. Přehled vybraných aktivačních módů používaných v organokatalýze je uveden na schématu 11.³¹

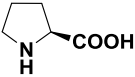
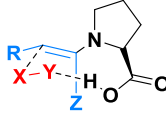
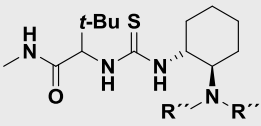
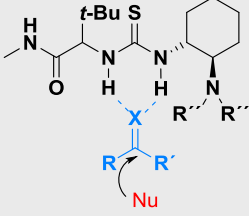
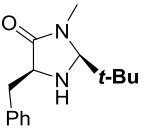
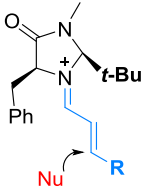
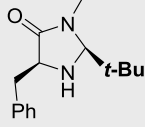
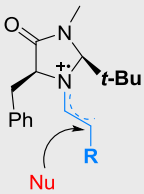
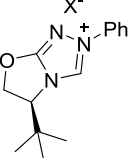
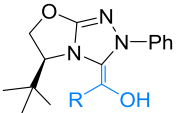
Katalyzátor	Aktivační mod	Typická reakce
	Enaminová aktivace (HOMO zvýšení)	 Alodolová kondenzace Michaelova reakce Mannichova reakce
	Vodíková vazba (LUMO snížení)	 Michaelova reakce Diels-Alderova reakce Friedel-Crafts reakce
	Iminiová aktivace nenasyceného aldehydu (LUMO snížení)	 Michaelova reakce Henryho reakce Mannichova reakce Sterckerova reakce
	SOMO aktivace	 Alyllace Vinylace Heteroarylace
	Přepólování - NHC (Breslowův intermediát)	 Nukleofilní acylace Benzoinová reakce Stetterova reakce

Schéma 11: Přehled vybraných aktivačních módů v organokatalýze.

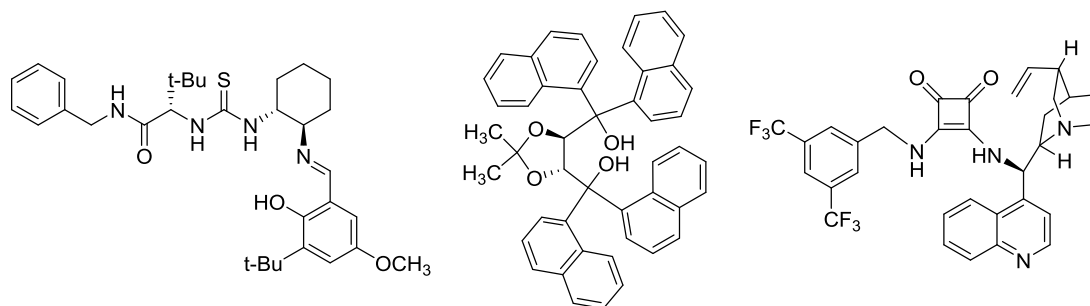
1.5. Nekovalentní organokatalýza

1.5.1. Aktivace vodíkovou vazbou

Vodíková vazba je jedna z klíčových interakcí v živých organismech (např. interakce mezi substrátem a enzymem). Aplikací těchto principů v oblasti katalýzy dalo vzniku další skupině katalyzátorů.

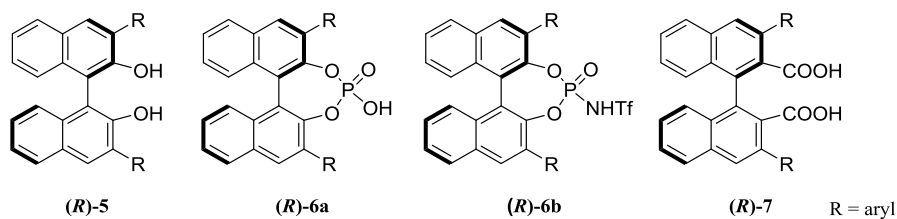
Chirální organické molekuly s „kyselým“ atomem vodíku jsou schopné za určitých podmínek interagovat vodíkovou vazbou se substrátem a mohou tak katalyzovat řadu chemických procesů. Tyto katalyzátory aktivují substrát vytvořením vodíkové vazby a tím snižují energii LUMO orbitalu. Na základě stupně přesunu vodíku v tranzitním stavu rozdělujeme tuto skupinu katalyzátorů na **katalýzu vodíkovou vazbou** (když je vodík stále kovalentně vázán na katalyzátor) a na **Brønstedovy kyseliny** (vodík je zcela přenesen z katalyzátoru na substrát). Avšak jde o formální dělení na mezní stavy.^{32,33}

Do první skupiny patří katalyzátory jako chirální deriváty močoviny a thiomočoviny, chirální deriváty kyseliny čtvercové a chirální dioly (obrázek 2). Thiomočovinné deriváty jsou mnohem častěji využívanými než jejich močovinné analoga - thiomočoviny jsou kyslejší, mají mnohem menší tendenci k dimerizaci a jsou lépe rozpustné v organických rozpouštědlech.³⁴



Obrázek 2: Organokatalyzátory na bázi thiomočoviny, chirální dioly a deriváty kyseliny čtvercové.

Ve druhé skupině katalyzátorů dominují především chirální BINOL-deriváty fosforečných kyselin (obrázek 3).



Obrázek 3: Chirální BINOL-deriváty jako organokatalyzátory.

Příkladem katalýzy vodíkovou vazbou může být konjugovaná adice 1,3-dikarbonylové sloučeniny na nitrostyren za katalýzy derivátem diamidu kyseliny čtvercové (schéma 12).³⁵

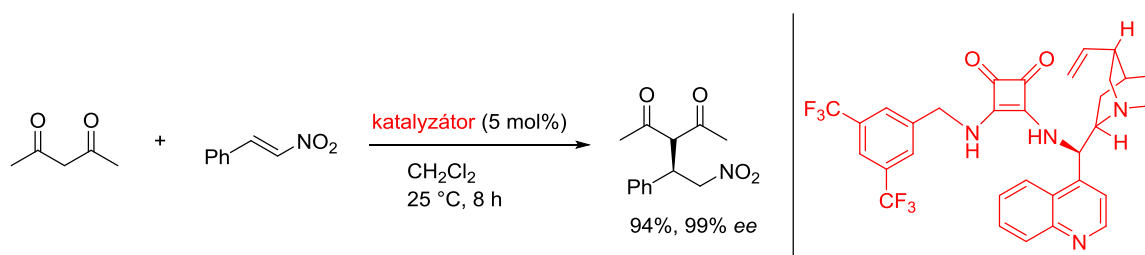


Schéma 12: Příklad aktivace vodíkovou vazbou – adice na nitrostyren.

1.5.2. Katalyzátory fázového přenosu

Tato skupina katalyzátorů (označovaných jako PTC – „phase transfer catalysts“) využívá kvarterních amonných solí k přenosu reaktantu z jedné fáze do druhé. Prvním příkladem využití kvartérních amonných solí pro PT katalýzu je práce Starkse a Makozska v roce 1960. Nicméně průkopnickou prací v oblasti asymetrické syntézy byla až studie O'Donnella a kol. v roce 1989.³⁶ Aplikovali podmínky PTC katalýzy na syntézu aminokyseliny alkylací derivátu glycinu. Výsledkem byla příprava přírodní i umělé aminokyseliny ve vysokém výtěžku s vysokou enantioselektivitou (schéma 13).

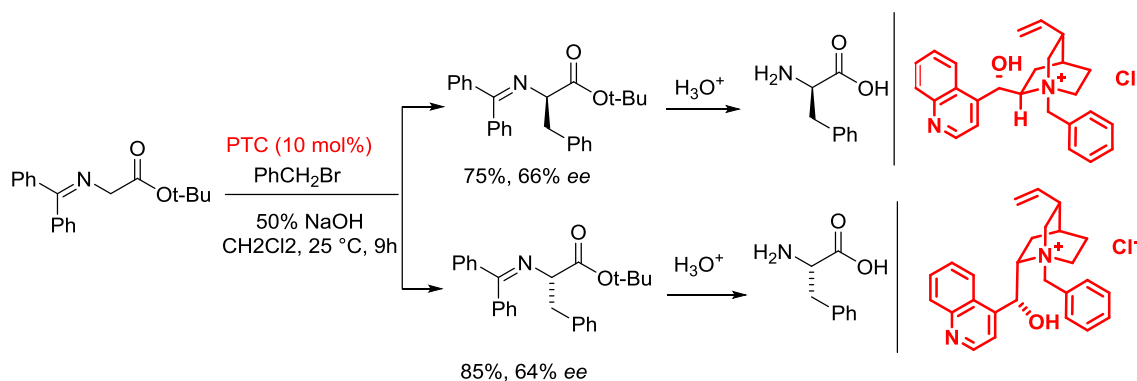


Schéma 13: Aplikace podmínek PTC katalýzy na syntézu aminokyseliny.

Asymetrický průběh PTC katalýzy je založen na tvorbě chirálního iontového páru rozpustného v organické fázi, kde probíhá stereoselektivní reakce. Obecně akceptovaný zjednodušený mechanismus je na schématu 14. Kvarterní amoniový kation **I** tvoří iontový pár **V** s nukleofilem, který je generován deprotonací z neutrálního pronukleofilu **II** na fázovém rozhraní alkalickým hydroxidem **III**. Tento iontový pár reaguje s elektrofilem za vzniku kvarterní amonioé soli a produktu.

Často jsou využívány amoniové soli – chinolinové alkaloidy a jejich deriváty, binaftyloaminové soli, či soli založené na efedrinu (schéma 14).

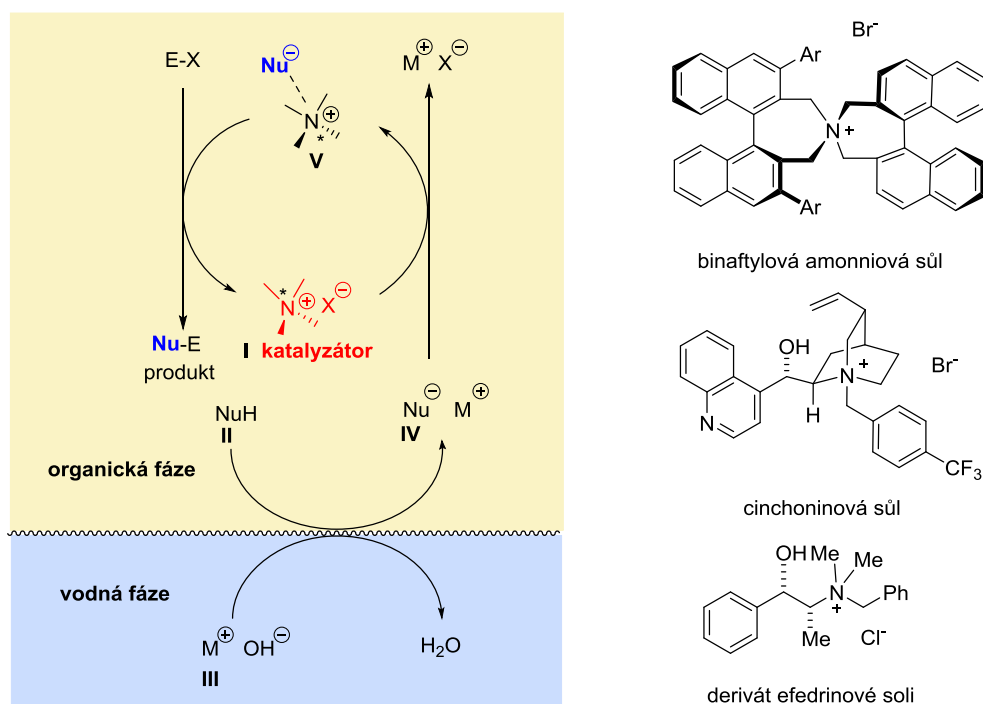


Schéma 14: Schéma mechanismu katalýzy fázového přenosu a příklady katalyzátorů.

1.6. Kovalentní organokatalýza

1.6.1. Brønstedovy báze

V této skupině jsou katalyzátory, které využívají schopnosti deprotonace. Můžeme je rozdělit do dvou skupin. První jsou katalyzátory, které jsou schopné vázat pouze proton. Do druhé skupiny patří katalyzátory, které obsahují navíc ještě další pomocnou funkční skupinu, která je schopna tvořit se substrátem vodíkovou vazbu. Označujeme je jako **bifunkční katalyzátory**. Obecně, pojem bifunkční katalyzátor, zahrnuje takové látky, které mají možnost aktivovat substrát nebo více substrátů rozdílnými funkčními skupinami. Nejrozšířenější skupinou bifunkčních katalyzátorů jsou chinolinové alkaloidy. V jejich struktuře je obsažen terciární dusík (takzvaný chinuklidinový dusík), který je schopen deprotonovat substrát a dále hydroxylová skupina, která může s druhým reakčním partnerem tvořit vodíkovou vazbu (schéma 15).³⁷ Díky této součinnosti jsou reaktanty během tvorby nových vazeb udržovány v definované poloze, což vede k enantioselektivnímu průběhu reakce.

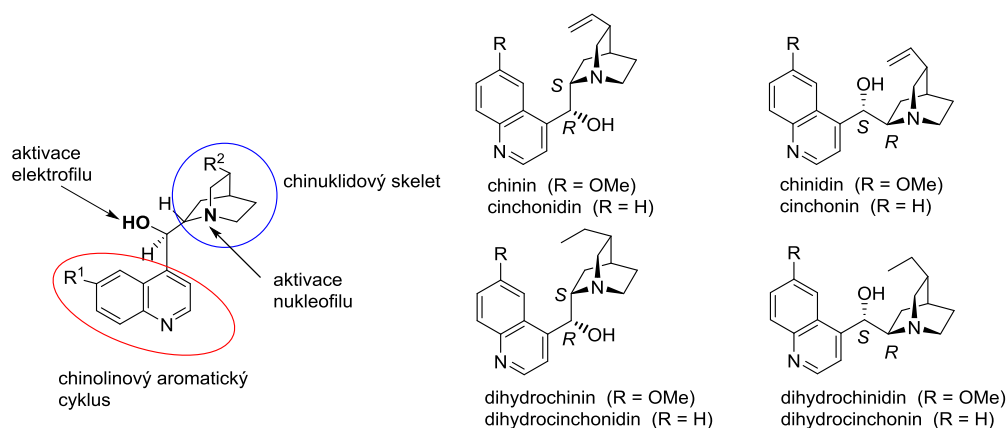
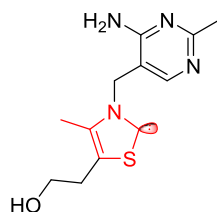


Schéma 15: Příklady katalyzátorů odvozených od chinolinových alkaloidů.

Katalyzátory tohoto typu nacházejí uplatnění hlavně v adičních reakcích jako je Streckerova, Baylisova-Hillmanova, Michaelova, Mannichova a Henryho reakce.

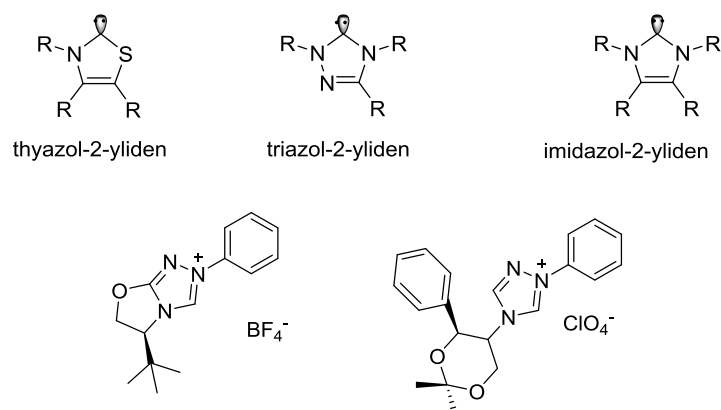
1.6.2. *N*-Heterocyklické karbeny – Lewisovy báze

Karbeny jsou obecně velice reaktivní elektroneutrální částice s elektronovým sextetem. V roce 1954 se skupině Mizuhara a kol. podařilo zjistit, že katalyticky aktivní částicí koenzymu thiaminu je nukleofilní karben (obrázek 4).³⁸



Obrázek 4: Aktivní částice thiaminu - karben

Později, v roce 1958, Breslow navrhl mechanismus benzoinové kondenzace za katalýzy thiazolinovou solí. Touto skutečností se nechalo inspirovat mnoho chemiků a v roce 1966 Sheehan a spol. opublikovali první asymetrickou benzoinovou kondenzaci katalyzovanou thiazolinovou solí. Karbeny, jejichž nukleofilní charakter nabízí celou škálu tvorby C-C vazeb, se obvykle připravují přímo v reakční směsi ze solí přidavkem báze. Příklady katalyzátorů jsou uvedeny na obrázku 5.



Obrázek 5: Příklady běžných katalyzátorů využívaných při aktivaci přes karbeny a základní strukturní motivy.

Typickým příkladem využití karbenové katalýzy (označované jako NHC-katalýza) je **benzoinová kondenzace**. Na schématu 16 je uveden příklad na intramolekulární benzoinové kondenzaci, přičemž vzniká kvarterní stereogenní centrum s vysokým výtěžkem a vynikající enantioselektivitou.³⁹

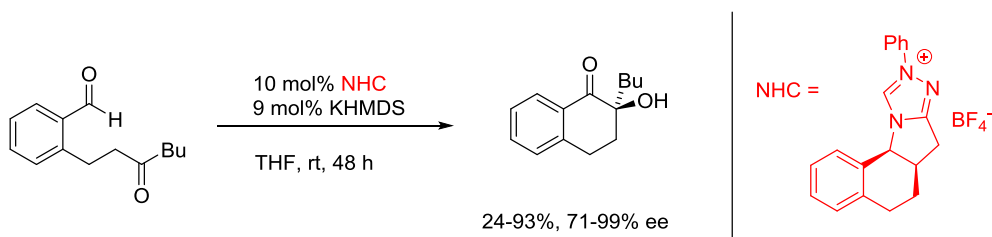


Schéma 16: Příklad intramolekulární benzoinové kondenzace využívající karbenové katalýzy.

Další typickou reakcí, kde se využívá katalýza karbeny je **Stetterova reakce**. Předpokládaný mechanismus je uveden na schématu 17. Karben, vznikající v reakční směsi deprotonací příslušné soli, se aduje na aldehyd za tvorby intermediátu **I**. Migrací protonu vzniká tzv. Breslowův intermediát **II**, resp. **III**. Následuje atak nukleofilem na Michaelův akceptor a vzniká nová C-C vazba, **IV**. Po migraci protonu (vznik intermediátu **V**) dochází k rozpadu intermediátu **V** a vzniku produktu a regeneraci katalyzátoru.

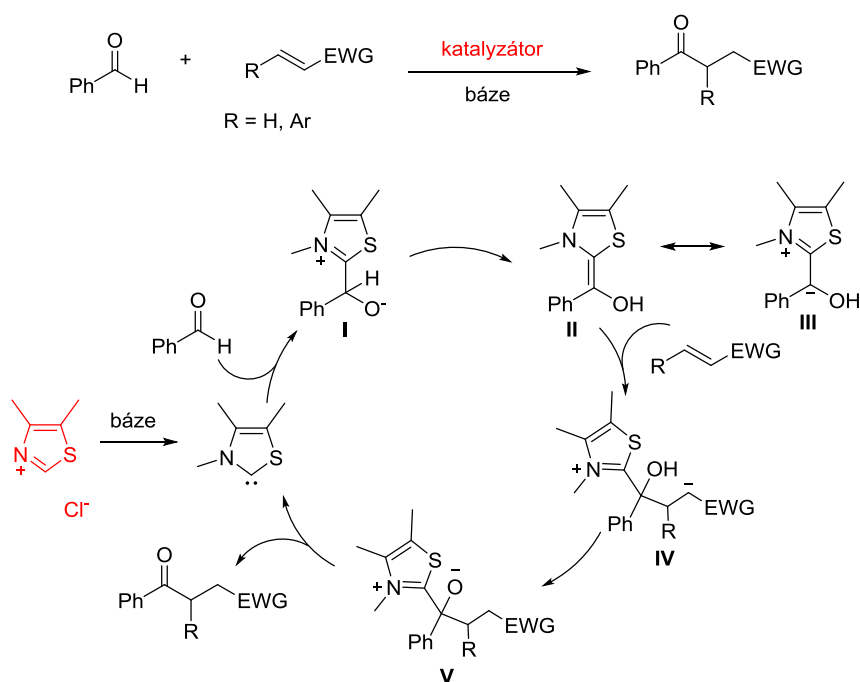


Schéma 17: Předpokládaný mechanismus Stetterovy reakce za využití karbeny.

Nedávno, Scheidt a kol., publikovali obecnou strategii syntézy bakkenolidů, látek které vykazují široké spektrum biologických účinků (schéma 18).⁴⁰ V klíčovém kroku syntézy reaguje 1,3-diketon za katalýzy triazoliíovou solí. Dochází k desymetrizaci výchozího 1,3-diketonu a vzniku β -laktonu s excelentní enantioselektivitou a diastereoselektivitou.

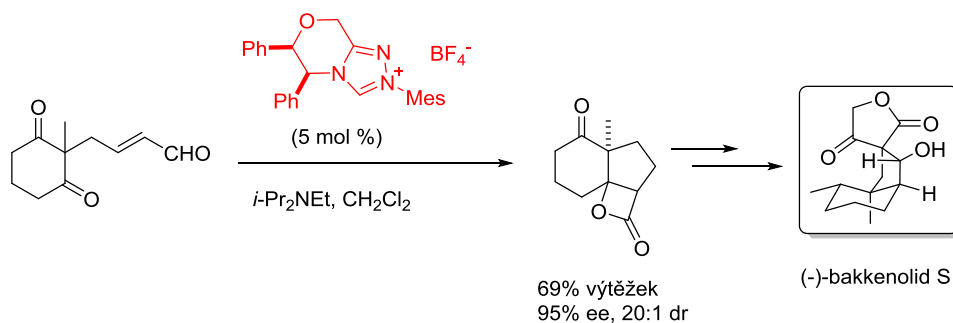


Schéma 18: Syntéza bakkenolidů s využitím aktivace pomocí karbenů.

1.6.3. Katalýza enaminovou aktivací

Princip enaminové katalýzy je založen na tvorbě enaminu, který vzniká reakcí karbonylové skupiny s primárním či sekundárním aminem. Ketony či aldehydy v prvním kroku reakce poskytují iminiový ion, který deprotonací kyselého α -vodíku poskytne enamin (schéma 19). Dochází ke zvýšení energie nejvýše obsazeného molekulového orbitalu (HOMO). Výsledkem je aktivace α -uhlíku vůči elektrofilům. Nukleofil (enamin) podléhá celé řadě reakcí s elektrofilními činidly: Michaelova adice, Mannichova reakce, aldolová kondenzace, α -funkcionalizaci karbonylové sloučeniny.^{37,41}

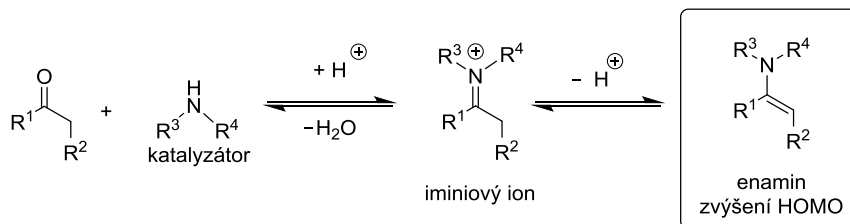


Schéma 19: Vznik enaminu.

Katalytický cyklus je znázorněn na schématu 20. Sekundární amin **I** reaguje s karbonylovou sloučeninou za vzniku iminiového iontu **III** a vody. Tento iminiový ion následně podléhá deprotonizaci a vytváří se enamin **IV**, který nukleofilně napadá přítomný elektrofil. Dochází k adici elektrofilu do α -polohy enaminu a k opětovné generaci iminiového uspořádání **V**. V posledním kroku se vytváří produkt **VI** a katalyzátor se regeneruje.

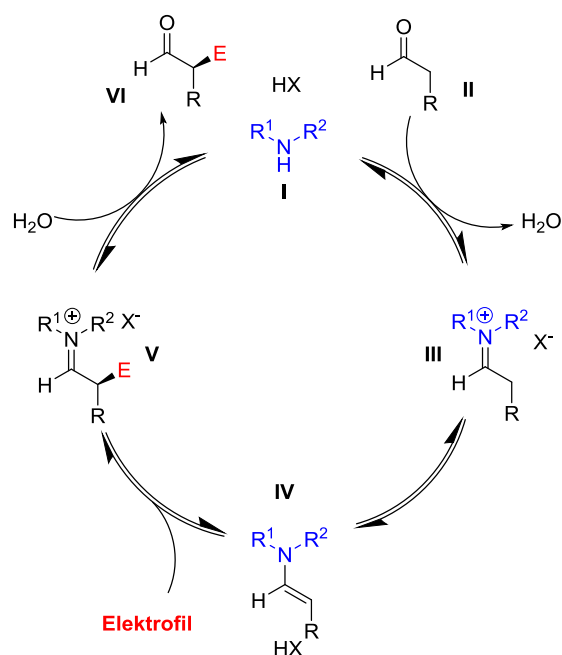


Schéma 20: Mechanismus enaminové aktivace.

V enaminové enantioselektivní katalýze můžeme katalyzátory rozdělit do dvou skupin (schéma 21):⁴²

A) *katalyzátory, které řídí přístup elektrofilu pomocnou skupinou.* Touto pomocnou skupinou bývají kyselé funkční skupiny nebo skupiny schopné tvorby vodíkové vazby. Do této skupiny patří **jednoduché aminokyseliny a jejich modifikace** a jsou využívány především pro aldolové reakce, Mannichovu reakci, α -aminace a α -oxidace (obrázek 6).

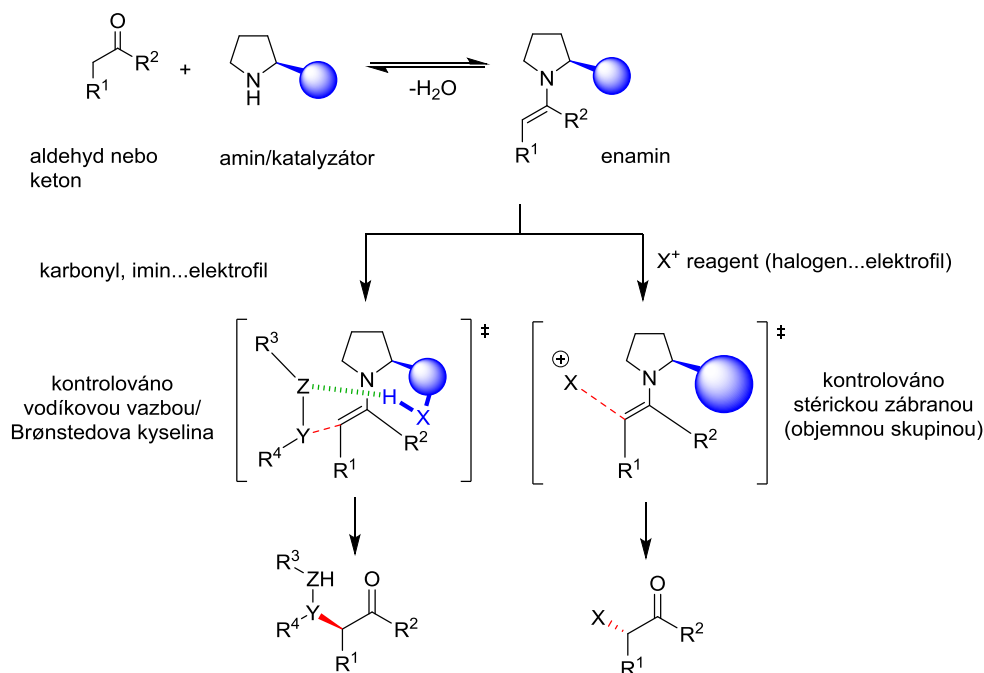
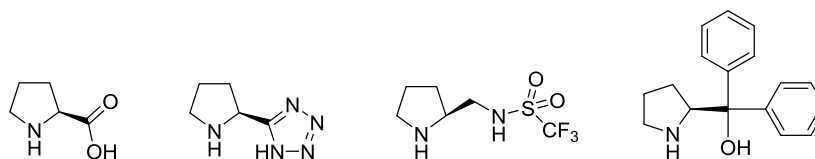
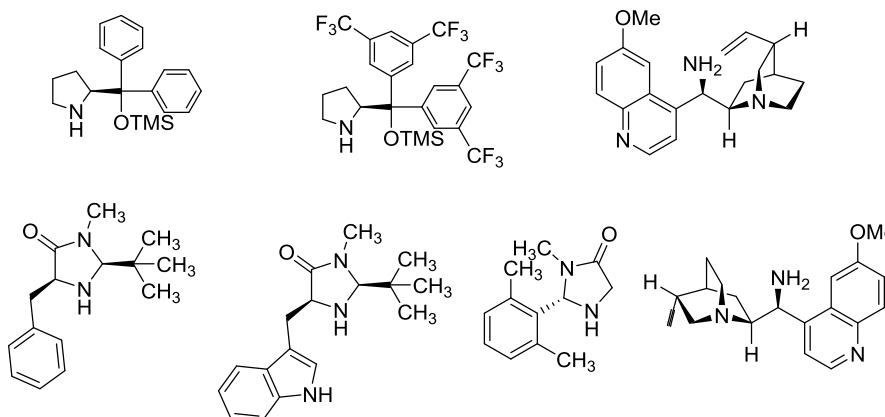


Schéma 21: Rozdělení katalyzátorů v enaminové katalýze .



Obrázek 6: Příklady katalyzátorů řídící přístup elektrofilu pomocnou skupinou.

B) katalyzátory, které brání přístupu elektrofilu z jedné strany stericky náročnou skupinou. Mezi tyto katalyzátory řadíme **diarylprolinol ethery** a jejich deriváty (vyvinuty skupinami Jørgensena a Hayashiho) a dále **imidazolidonové** katalyzátory vyvinuty skupinou MacMillana), příklady jsou uvedeny na obrázku 7. Uplatnění nacházejí například v adičních reakcích a α -halogenačních reakcích.



Obrázek 7: Příklady katalyzátorů používaných v aminokatalýze – diarylprolinol ethery a imidazolidonové deriváty.

Na schématu 22 je uveden příklad využití enaminové katalýzy při intermolekulární aldolizační reakci, kterou publikovali v roce 2000 List, Lerner a Barbas III.²⁰

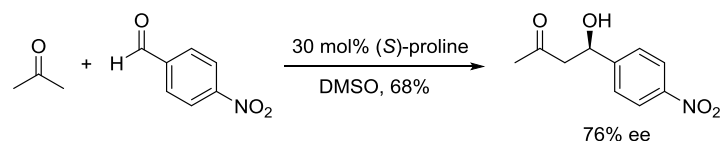


Schéma 22: Prolinem katalyzovaná aldolizační reakce.

Enaminová katalýza našla uplatnění především v aldolizačních reakcích, dále v oblasti α -funkcionalizačních reakcí karbonylových sloučenin či Mannichově reakci. Výjimku netvoří ani uplatnění v oblasti tvorby C-N vazby (pomocí azodikarboxylátů)⁴³ či C-S (pomocí thiotriazolu).⁴⁴

Využití konjugované adice dibenzyl malonátu na substituovaný aldehyd kyseliny skořicové za katalýzy diarylprolinolem bylo uplatněno v případě syntézy antidepresiva Paroxetinu (Jørgensen a kol., 2006), viz schéma 23.⁴⁵ Došlo tak k výraznému snížení počtu reakčních kroků při totální syntéze této látky.

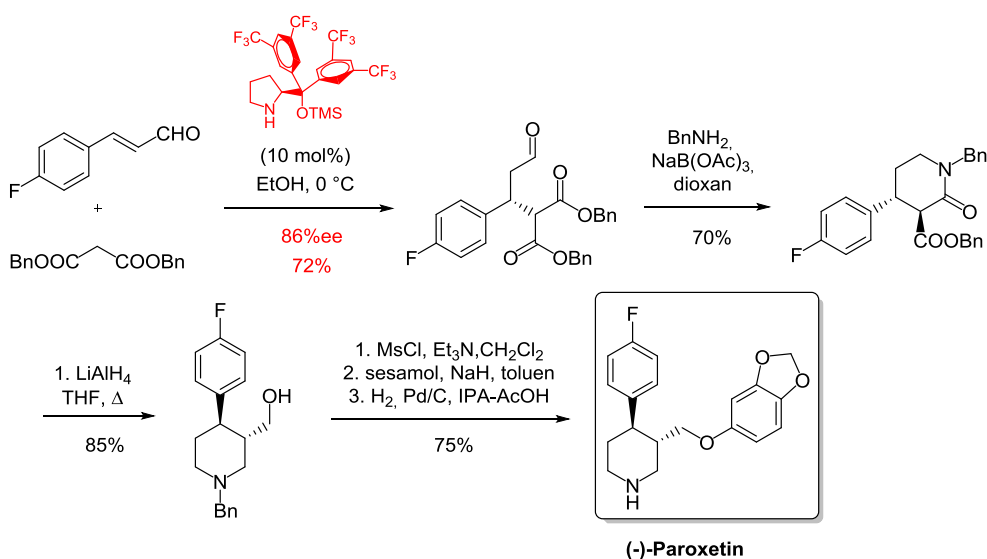


Schéma 23: Syntéza Paroxetinu s využitím organokatalýzy.

1.6.4. Katalýza iminiovou aktivací

Iminová katalýza je prvním příkladem organokatalytické aktivace, která byla navržena, a představuje další obecný nástroj asymetrické syntézy. Koncept byl založen na hypotéze, že reverzibilní tvorba iminiového iontu z α,β -nenasyceného aldehydu a chirálního primárního aminu může napodobit způsob aktivace v případě katalýzy Lewisovými kyselinami – to je snížit energii nejnižších neobsazených molekulových orbitalů (LUMO

orbitalu), viz schéma 24.^{46, 47} Výsledkem je aktivace karbonylové sloučeniny vůči nukleofilnímu ataku (schéma 25).

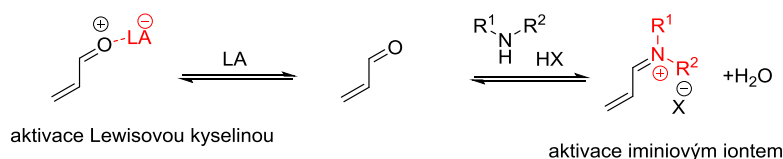


Schéma 24: Srovnání aktivace Lewisovou kyselinou a iminiovou aktivací.

Iminy jsou známy jako Schiffovy báze, v kyselém prostředí se vyskytují ve formě iminiového iontu. V případě sekundárních aminů dochází také k tvorbě iminového iontu, avšak ten nemůže být deprotonován, což brání vytvoření iminu (lze je izolovat ve formě solí silných kyselin).

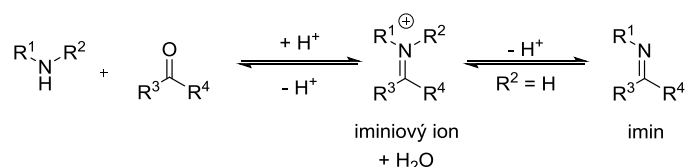


Schéma 25: Vznik iminu v případě primárního aminu.

Katalytický cyklus iminiové aktivace je popsán na schématu 26. Sekundární amin **I** reaguje s α,β -nenasyceným aldehydem **II** a vzniká iminiový kationt **III**. Poté dochází k adici nukleofilu na elektrofilní β -uhlík za vzniku enamínu **IV**. Tento enamín se poté zpět transformuje na iminiový kationt **V**. Hydrolyzou vzniká produkt **VI**.

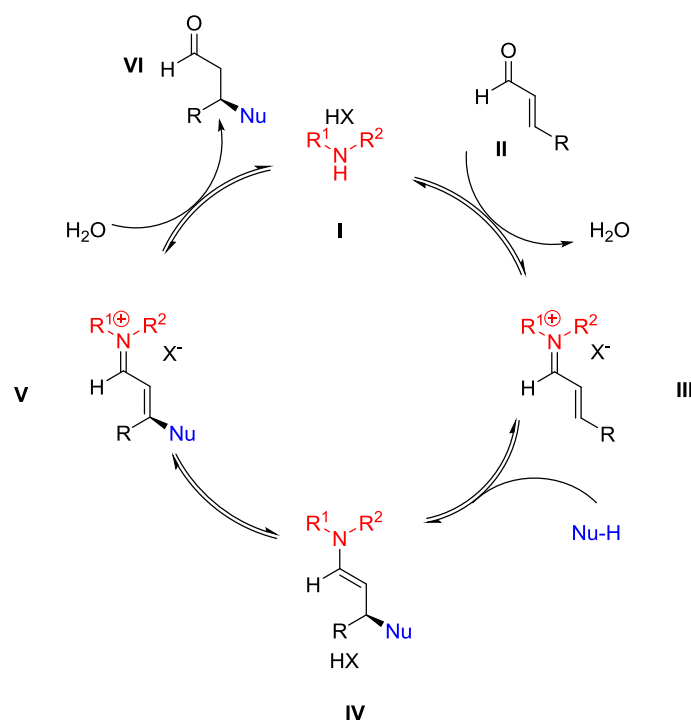


Schéma 26: Katalytický cyklus enaminové aktivace.

S prvním příkladem iminiové katalýzy se setkáváme v 1894, kdy se jednalo o Knoevenagelovu reakci benzaldehydu a kyseliny malonové za katalýzy piperidinem (schéma 27).⁴⁸

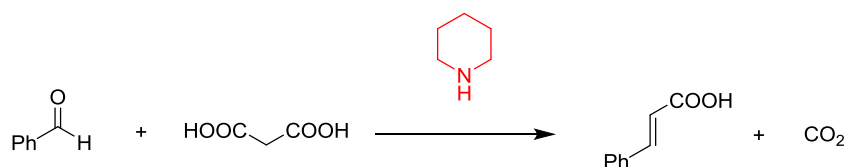


Schéma 27: První příklad iminiové aktivace.

Příkladem využití iminiové aktivace je práce MacMillan a spol. z roku 2003 (Schéma 28).⁴⁹ Jedná se o adici silyloxyfuranu na enal. Reakce byla aplikována při 4krokové syntéze kyseliny spikulisporové.

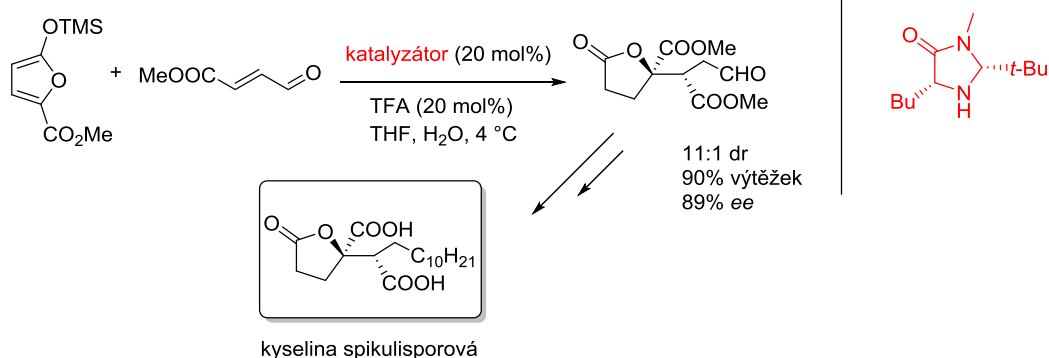


Schéma 28: Příklad využití iminiové katalýzy při syntéze biologicky aktivní látky.

Dalším, poměrně známým příkladem, je uplatnění iminiové aktivace při totální syntéze warfarinu s antikoagulační účinky (schéma 29).⁵⁰ Jedná se o Michaelovu adici enolu na enon za katalýzy chirálním diaminem.

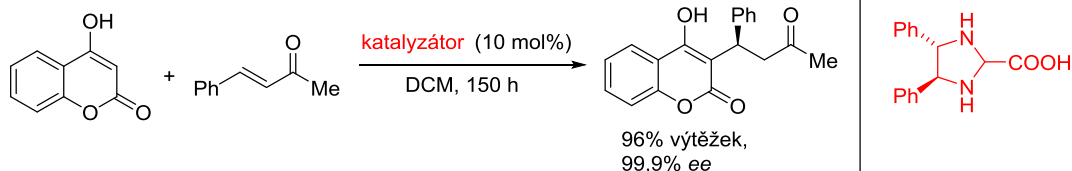


Schéma 29: Uplatnění iminiové aktivace při syntéze warfarinu.

1.6.5. SOMO aktivace

V roce 2007, MacMillan a Sibi vyvinuli novou metodu aktivace v organokatalýze, tzv. SOMO aktivaci („singlet occupied molecular orbital“). SOMO aktivace je založena na faktu, že jedoelektronová oxidace elektronově bohatého enaminu poskytuje reaktivní radikál kation se 3- π elektrony. Radikál se generuje nejčastěji pomocí dusičnanu amonno-cerického (CAN). Jako katalyzátory se využívají MacMillanovy katalyzátory.⁵¹

Reakční mechanismus nabízí možnost jak zavádět i slabé nukleofily do α -polohy karbonylové sloučeniny (schéma 30).⁵² V prvním kroku dochází ke kondenzaci mezi sekundárním aminem a aldehydem za vzniku iminiového iontu **III** a následně k enamínu. V přítomnosti oxidačního činidla je enamin oxidován na iminiový kation radikál **IV**, který následně reaguje s elektronově bohatým substrátem (např. styren). Dochází k tvorbě nového kation radikálu **VI**. Oxidací tohoto intermediátu a následnou reakcí s nukleofilem vzniká intermediát **VIII**, který hydrolyzou poskytne produkt **IX**.

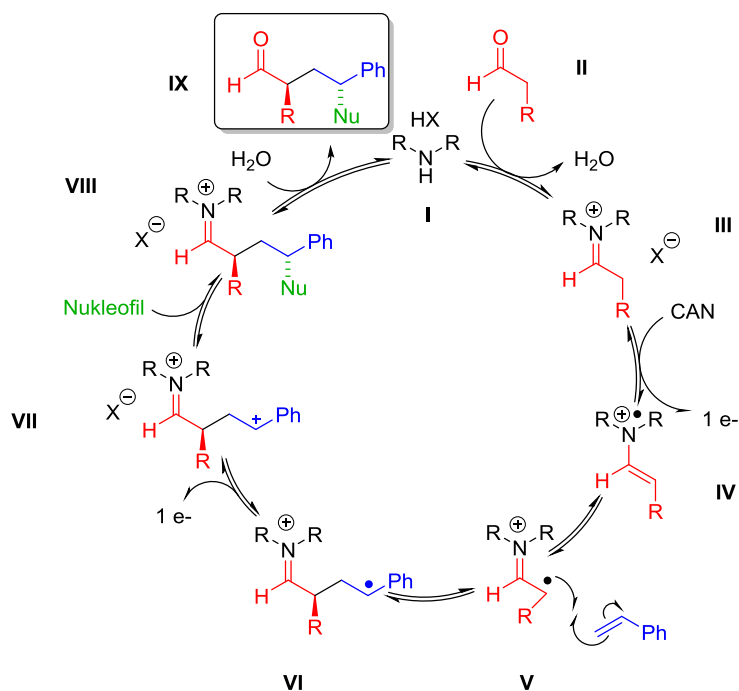


Schéma 30: Katalytický cyklus SOMO aktivace.

SOMO katalýza byla s úspěchem použita v řadě enantioselektivních reakcí. Typickým příkladem jsou α -halogenace, α -allylace,⁵³ α -vinylace,⁵⁴ α -enolace,⁵⁵ či α -arylace⁵⁶ aldehydů. Nověji byla také SOMO aktivace využita u cykloadičních reakcí chráněných β -aminoaldehydů se styreny a vzniku produktu obsahující pyrrolidinový skelet.⁵⁷

Příkladem využívající SOMO katalýzy v totální syntéze je například syntéza demethyl calamenenu (látky vykazující citotoxické účinky).⁵⁸ Klíčový krok syntézy je založen asymetrické intramolekulární Friedelově-Craftsově reakci aldehydu (schéma 32), kdy vzniká bicyckický aldehyd (56% výtěžek, 90% ee).

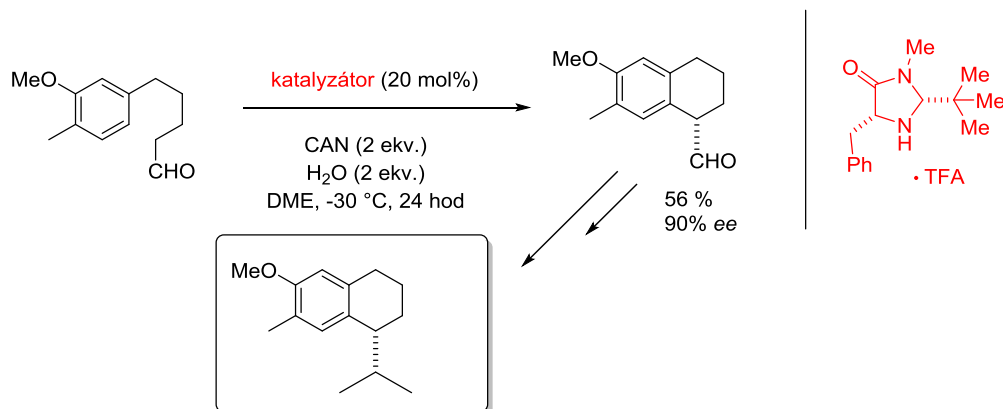


Schéma 31: Syntéza demethyl calamenenu.

Další příkladem je intramolekulární α -alkylace aldehydů s jednoduchými olefiny (Schéma 33).

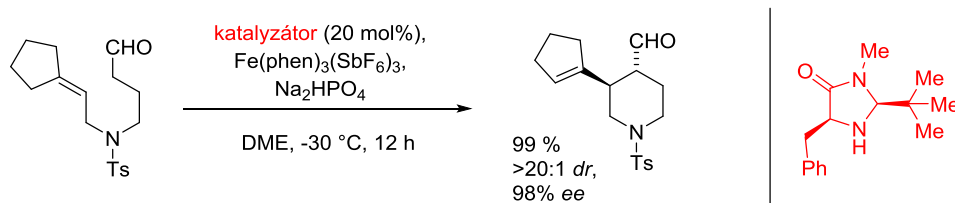


Schéma 32: Využití SOMO aktivace při α -alkylaci.⁵⁹

1.7. Spojení organokatalýzy a katalýzy komplexu přechodných kovů

Logickým vyústěním oblasti výzkumu organokatalýzy je směr z poslední doby, kdy dochází ke spojení s metodikou katalýzy přechodnými kovy. Cílem je dosáhnout takových transformací, které dosud nebyly za odděleného použití organokatalýzy či katalýzy přechodnými kovy možné. Nový koncept spojení organokatalýzy a kovové katalýzy nabízí několik výhod:

- 1) možnost vyvinout nové, dříve nedosažitelné transformace za použití oddělených katalytických cyklů;
- 2) dosáhnout enantioselektivity reakce i v případech, kde to bylo doposud obtížné. Kombinace komplexu tranzitního kovu a organokatalyzátorů poskytuje více možností dosáhnout enantioselektivního průběhu reakce (oproti testování jednoho chirálního katalyzátoru);
- 3) lze zlepšit efektivitu a rozšířit použitelnost popsanych transformací na další substráty skrze kooperativní efekt dvou či více katalyzátorů.

Kombinaci organokatalýzy a katalýzy přechodných kovů nelze pokládat za prosté spojení dvou různých způsobu katalýzy. Obecně lze rozdělit způsoby kombinace do následujících částí (pro jednoduchost použijeme jednoduchý katalytický systém obecné reakce dvou substrátů A a B poskytující produkt P):⁶⁰

- 1) **Kooperativní** systém, kdy organokatalyzátor i kovový katalyzátor pracují ve stejném katalytickém cyklu ve prospěch tvorby produktu P (schéma 33).

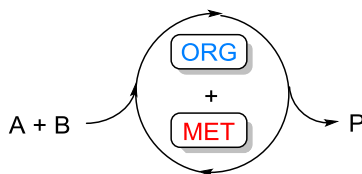


Schéma 33: Znázornění kooperativního systému.

- 2) **Synergický** (součinný) systém, kdy oba katalyzátory zároveň aktivují substráty A a B ve dvou přímo spojených katalytických cyklech (schéma 34).⁶¹

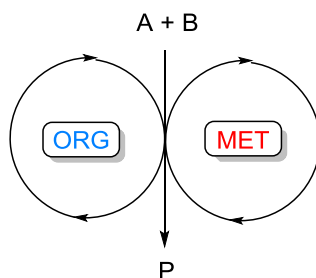


Schéma 34: Znázornění synergického systému.

- 3) Třetí skupinou je spojení v tzv. **sekvenční** katalytický systém nebo „**relay**“ systém (schéma 35). Nejdřív dochází k aktivaci substrátu prvním katalyzátorem a následně vzniklý intermediát (INT) reaguje s druhým katalyzátorem za vzniku produktu. Rozdíl mezi sekvenčním a „relay“ systémem je v tom, zda během reakční sekvence dochází ke změně reakčních podmínek/nutnosti přidat další katalyzátor. V případě sekvenční katalýzy tomu tak je, naopak v systému „relay“ nikoliv.

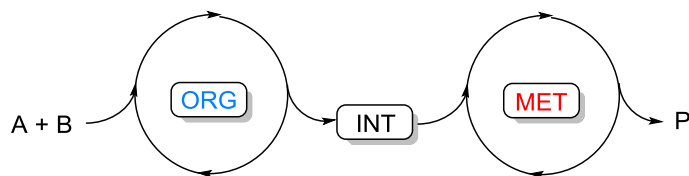


Schéma 35: Znázornění sekvenčního či „relay“ systému.

Katalyzátory tranzitních kovů mohou být kombinovány s různými katalyzátory používanými v organokatalýze: aminokatalyzátory, Brønstedovy kyseliny, katalyzátory aktivující prostřednictvím vodíkové vazby, Brønstedovy báze, Lewisovy báze, chirální PT katalyzátory či *N*-heterocyklické karbeny. Co se týče možností využití katalyzátorů komplexů přechodných kovů, i zde je pestrá škála k výběru: Pd, Cu, In, Ni, Zn, Rh, Ru, Fe, Au, Ag a další.

Výzkum v oblasti syntézy využívající kombinaci obou katalýz se vyvíjel do nedávna jen pozvolna. Hlavní problém spočíval v neslučitelnosti katalyzátorů. Vzhledem k tomu, že organokatalýze dominují především katalyzátory na bázi aminu (tvrdé Lewisovy báze), musíme brát v potaz, že mohou být dobrými ligandy pro různé kovy (zejména tvrdé Lewisovy kyseliny). Může proto docházet ke vzájemné reakci Lewisovy kyseliny a báze, a tím k deaktivaci katalyzátorů. Pro dosažení kompatibility přítomnosti katalyzátoru bylo vyvinuto několik strategií.⁶²

- 1) kombinace tvrdé Lewisovy báze s měkkou Lewisovou kyselinou (nebo naopak)
- 2) použití chelatačního ligandu pro zabránění acidobazické reakce
- 3) využití amonné soli spolu s Lewisovou kyselinou kovového katalyzátoru.

První úspěšnou kombinaci katalyzátoru na bázi aminu a katalyzátoru tranzitního kovu provedla skupina Córdovy v roce 2006 (schéma 36). Jednalo se o intermolekulární katalytickou allylovou alkylaci aldehydů a cyklických ketonů za využití katalyzátoru $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a sekundárního aminu.⁶³

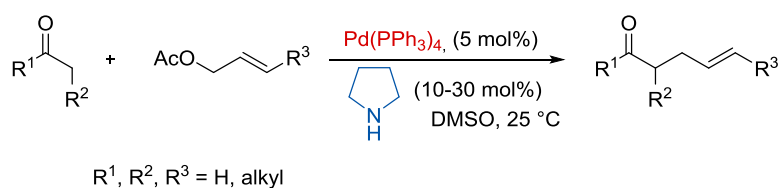


Schéma 36: Intermolekulární katalytická allylová alkylace.

1.7.1. Kombinace aminokatalýzy a katalyzátorů na bázi přechodných kovů

Jak bylo popsáno v předchozích kapitolách, aminy aktivují karbonylovou skupinu dvěma základními mechanismy: tvorba nukleofilního enamínu nebo elektrofilního imínia. Příkladem aktivace karbonylové sloučeniny skrze imínium je konjugovaná adice $\text{Me}_2\text{PhSi-B}(\text{pin})$ na α,β -nenasycený aldehyd v přítomnosti CuI a sekundárního aminu (schéma 37).⁶⁴

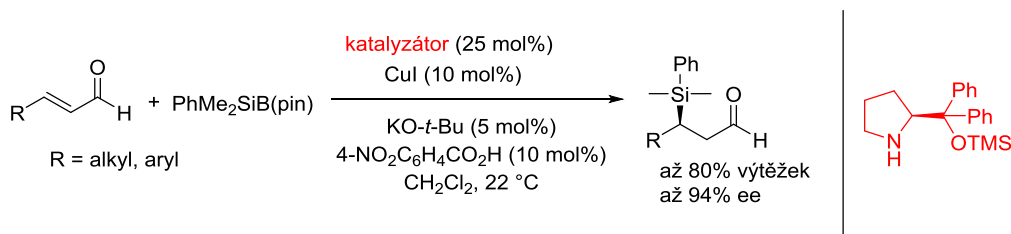


Schéma 37: Příklad využití kombinace aminokatalýzy a katalýzy CuI .

Daleko větší pozornost však byla věnována aktivaci prostřednictvím nukleofilního enamínu za současné aktivace elektrofilu katalyzátorem přechodného kovu. Na tomto základě pak můžeme identifikovat několika základních typů aktivace (schéma 38):

Typ I, adice enamínu na komplex π -allyl-tranzitní kov;

Typ II, adice enamínu na substrát aktivovaný σ -elektrofilní Lewisovou kyselinou

Typ III, adice enamínu na alkyň aktivovaný π -elektrofilní Lewisovou kyselinou tranzitního kovu

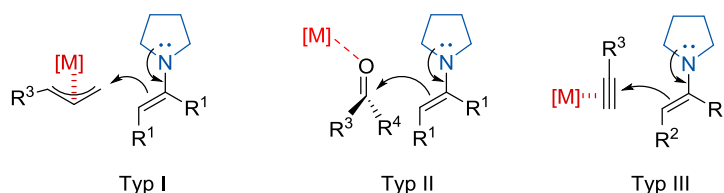


Schéma 38: Základní typy aktivace.

Je-li organokatalyzátorem alifatický amin (tvrdá Lewisova báze), pak připadají v úvahu katalyzátory měkkých přechodných kovů, vezme-li v potaz problémy se vzájemnou existencí katalyzátorů. Proto jsou nejčastěji používány katalyzátory od následujících kovů: Ag(I), Au(I), Ir(I), Cu(I) a Pd(0 nebo II).

1.7.2. Adice enamínu na π -aktivovaný alkyň

Kationty kovů II. B skupiny (především Cu, Ag, Au) byly s úspěchem požitý jako π -kyseliny na aktivaci sp^2 a sp -hybridizovaných C-C násobných vazeb. Vůbec prvním příkladem kombinace enamínové katalýzy a π -kyselého katalyzátoru tranzitního kovu byla použita při syntéze derivátu 1,2-dihydroisochinolinu (schéma 39).⁶⁵ Nejdříve dochází ke tvorbě Schiffovy báze reakcí mezi aldehydem a aminem, která je následována intermolekulární Mannichovou reakcí. Poté dochází k intramolekulární hydroaminace alkyneu aktivovaného katalyzátorem AgOTf.

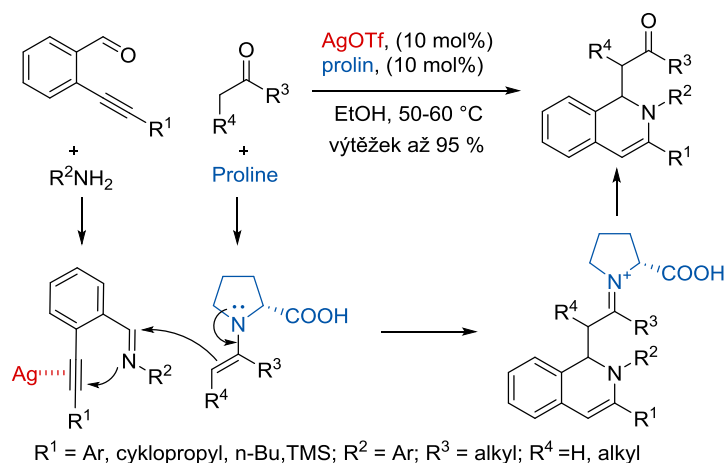


Schéma 39: První příklad kombinace enamínové aktivace ve spojení s aktivací alkyneu.

V roce 2008 skupina Kirsche a skupina Doixona demonstrovaly první příklad karbocyclizační reakce aldehydu/ketonu s alkyneu za využití kooperativní katalýzy – sekundární amin/Au(I) resp. sekundární amin/Cu(I), jejíž podstatou byla α -funkcionalizace

aldehydu alkynem vedoucí k cyklopentanovému skeletu (schéma 40). Do té doby, většina Conia-ene reakcí probíhala přes enolátové intermediáty. Cyklizace v případě α substituovaného aldehydu poskytovala produkt 5-*exo-dig* produktu (a vznik kvarterního centra), zatímco v případě α -nesubstituovaného aldehydu docházelo k migraci dvojné vazby. Cyklizační reakce byla také úspěšná za použití dalších měkkých kovů Ag(I), Pt(I), avšak docházelo k výraznému poklesu ve výtěžku reakce.⁶⁶

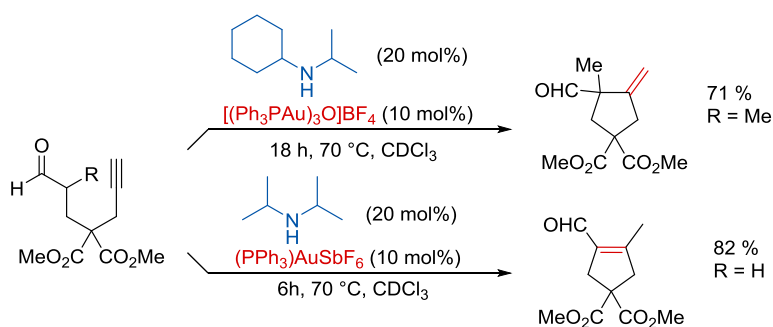


Schéma 40: Karbocyklizační reakce vedoucí k cyklopentanovému skeletu.

Tato práce se stala inspirací pro několik dalších výzkumných skupin (Michelet a Ratovelomanana-Vidal). Záměrem bylo rozšířit substráty použité v původní práci a to využitím katalyzátorů dalších přechodných kovů. V případě použití InCl_3 však bylo potřeba zvýšit reakční teplotu na $70 - 100^\circ\text{C}$ (schéma 41, podmínky A)⁶⁷. Pro stericky objemnější aldehydy (s *n*-butyl, benzyl, *i*-propyl v α -pozici) musel být použit méně objemný primární amin, Cy- NH_2 (Schéma 41, podmínky B)⁶⁸. V případě aktivace trojné vazby InCl_3 byl také navržen pravděpodobný mechanismus.⁶⁹ Autoři předpokládají, že pokud je použit na aktivaci karbonylové skupiny primární amin, probíhá mechanismu přes enamin (schéma 42, cesta A). Pokud je ale použit amin sekundární, navrhuje mechanismus přes enolát (schéma 42, cesta B).

Podmínky A

InCl_3 (20 mol%), $(\text{Cy})(i\text{-Pr})\text{NH}$ (20 mol%),
DCE, **100 °C**

R = Me, Ph
X = $\text{C}(\text{CO}_2\text{R}')$, $\text{C}(\text{CH}_2\text{OR}')_2$, $\text{C}(\text{SO}_2\text{Ph})_2$, NTs

61-89% výtěžky

Podmínky B

InCl_3 (10 mol%), CyNH_2 (20 mol%),
DCE, **100 °C**, 1-2 hod

R = Me, Ph, *n*-Bu, *i*-Pr
X = $\text{C}(\text{CO}_2\text{R}')$, $\text{C}(\text{CH}_2\text{OR}')_2$

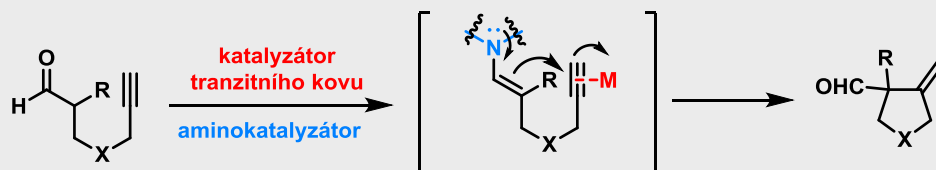
28-94% výtěžky

Podmínky C

$\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (5 mol%), PPh_3 (20 mol%),
 CyNH_2 (20 mol%), DCE, **25 °C**, 16-90 hod

R = Me, Et, Ph, *n*-Bu, Bn, $(\text{CH}_2)_2\text{OBn}$
X = $\text{C}(\text{CO}_2\text{R}')$, $\text{C}(\text{CH}_2\text{OR}')_2$,
 $\text{C}(\text{SO}_2\text{Ph})_2$, NTs, O

48-95% výtěžky

**Podmínky D - asymetrická verze**

$\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (6 mol%), $(R)\text{-DTBM-MeO-BIPHEP}$ (15 mol%),
 CyNH_2 (20 mol%), dioxan, 20-30 °C, 2-14 dní

R = Me, Et, Ph, *n*-Bu, Bn, $(\text{CH}_2)_2\text{OBn}$
X = $\text{C}(\text{CO}_2\text{R}')$, $\text{C}(\text{CH}_2\text{OR}')_2$, $\text{C}(\text{SO}_2\text{Ph})_2$,

43-92% výtěžky, 36-94 % ee

Podmínky E - asymetrická verze

$\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (6 mol%), $(R)\text{-DTBM-MeO-BIPHEP}$ (15 mol%),
 CyNH_2 (20 mol%), dioxan, 20-30 °C, 2-14 dní

R = Me, Et, Ph, *n*-Bu, Bn, $(\text{CH}_2)_2\text{OBn}$, PMB
X = NTs, NNs, $\text{NSO}_2\text{-2,3,5-(Me)_3C}_6\text{H}_2$,
 $\text{NSO}_2\text{-2,3,5-(i-Pr)_3C}_6\text{H}_2$

81-91% výtěžky, 25-71 % ee

Schéma 41: Přehled reakčních podmínek pro karbocykizační reakci uvedených v literatuře.

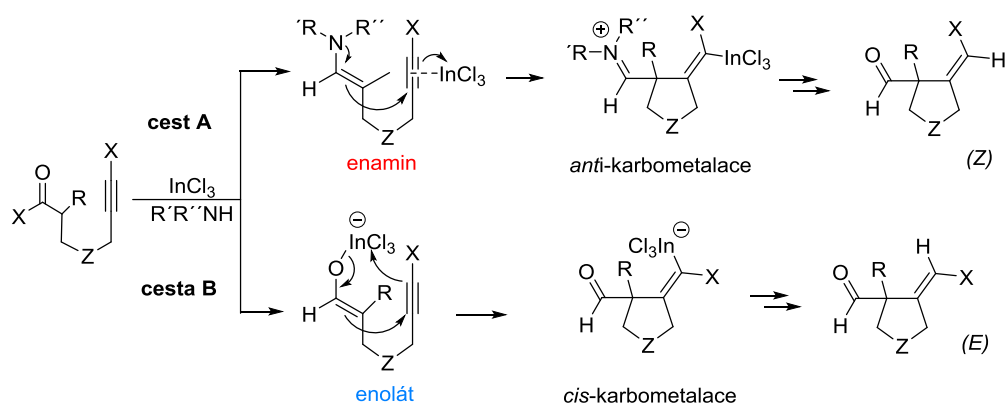


Schéma 42: Dva předpokládané mechanismy v závislosti na použitém aminu.

K výraznému zlepšení podmínek došlo v případě, kdy byl jako katalyzátor aktivující alkyl použit systém Cu(OTf)₂, (Schéma 41, podmínky C).⁷⁰ Vzhledem ke skutečnosti, že InCl₃ je tvrdá Lewisova kyselina a Cu(OTf)₂ méně tvrdá kyselina, je vhodné poznamenat, že nedocházelo k problémům s deaktivací katalyzátoru. Navržený mechanismus je uveden na schématu 43. Reakční sekvence je zahájena tvorbou nukleofilního enamínu **II** a aktivací (zvýšení elektrofility) alkynu tvorbou Cu(I) komplexu. Současná aktivace jak karbonylové skupiny, tak trojné vazby vede k zahájení cyklizační reakce přes židličkový tranzitní stav **III**. Katalyzátor je následně regenerován hydrolýzou.

Asymetrická verze karbocyklizační reakce se objevila v průběhu vypracovávání této práce. Byly použity chirální ligandy kyseliny fosforečné pro katalyzátor Cu(OTf)₂, (Schéma 41, podmínky D a E)^{71,72}. Stereoselektivita reakce tak byla řízena chirálním okolím mědi. V roce 2013 následovala publikace popisující také asymetrické provedení reakce, avšak za využití chirálních primárních aminů a InCl₃. Nicméně reakce neposkytovala výrazný enantiomerní přebytek.⁷³

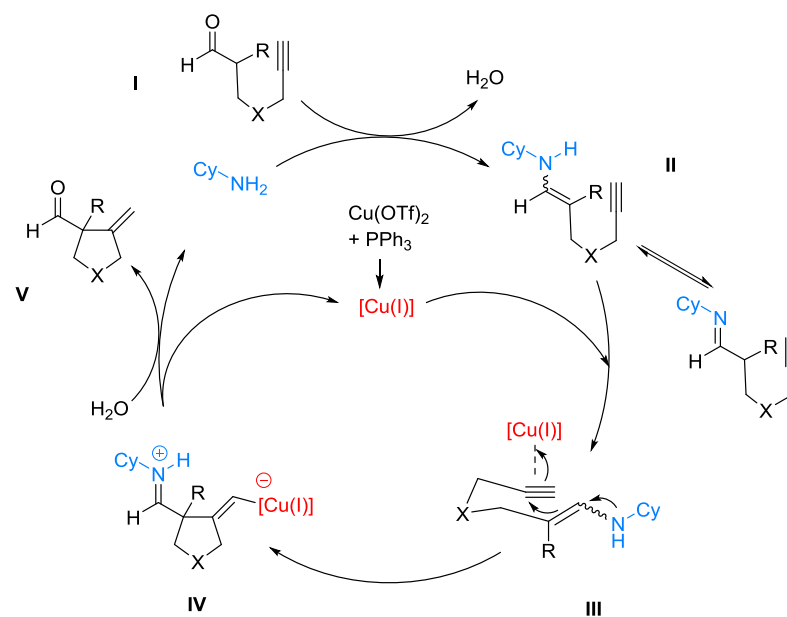


Schéma 43: Předpokládaný mechanismus.

2. Cíle práce

Obecným cílem této diplomové práce byla enantioselektivní karobocyclizace za vzniku heterocyklických funkcionalizovaných *exo*-methylen cyklopentanů za využití kombinace asymetrické organokatalýzy a katalýzy komplexů přechodných kovů. Z důvodu omezeného množství prací (viz. kap. 1.8) bylo hlavní oblastí zájmu této práce studium reaktivity α -větvených aldehydů, α -větvených nitroalkenů a β -větvených α -oxoesterů vůči nukleofilům obsahující terminální alkynovou skupinu (schéma 44). Tento hlavní cíl zahrnoval několik dílčích úkolů:

- 1) Příprava výchozích komerčně nedostupných látek.
- 2) Studium karbocyclizační reakce α -větvených aldehydů s nukleofily obsahující terminální alkynovou skupinu (volba organického katalyzátoru, volba katalyzátoru komplexu přechodného kovu).
- 3) Studium rozsahu využití vyvinutých karbocyclizačních metod v oblasti „one-pot“ provedení

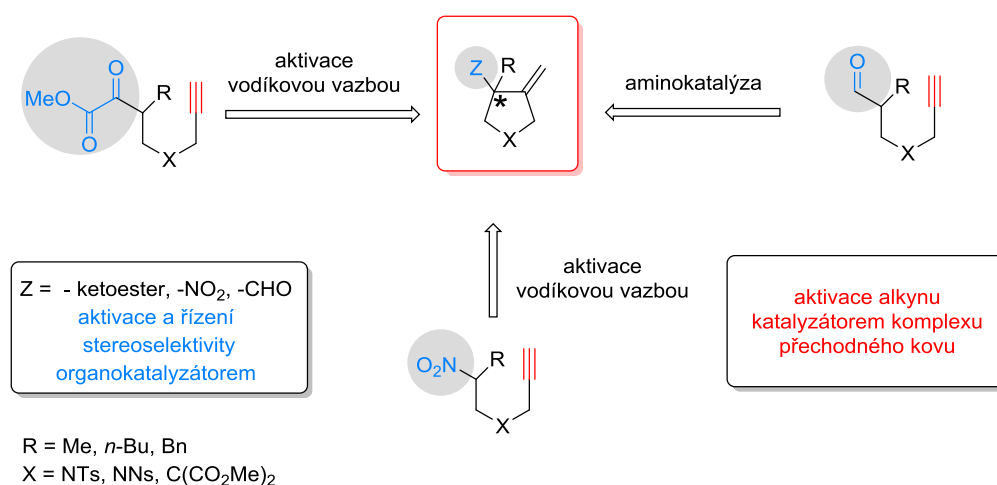


Schéma 44: Grafické znázornění cílů práce.

3. Výsledky a diskuze

Vzhledem k bohatým zkušenostem naší výzkumné skupiny v oblasti aktivace karbonylové skupiny aminokatalyzátory jsme zvolili i v této práci primární a sekundární aminy jako katalyzátory.

3.1. Příprava výchozích látek – deriváty aldehydu

Prvním dílčím úkolem byla syntéza výchozích látek. Ta vycházela z již popsané syntézy v literatuře.^{67,70} Retrosyntéza je pro přehlednost uvedena na schématu 45.

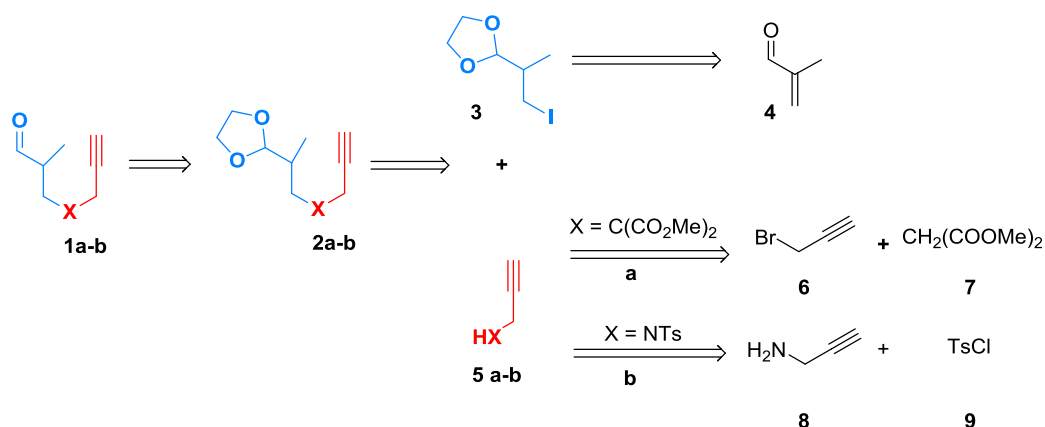


Schéma 45: Retrosyntetická analýza přípravy výchozích látek.

Substrát **1** lze získat substituční reakcí pronukleofilu **5** (obsahující ve své struktuře terminální trojnou vazbu) s acetalem **3** (nesoucí odstupující skupinu v β -poloze). Acetal **3** je možné připravit z α,β -nenasyceného aldehydu **4**. Pro vznik kvarterního centra a také pro tvorbu exo-methylenové skupiny při cyklizační reakci je nutná **přítomnost substituentu v α poloze aldehydu**. Pro přípravu látky **5a-b** byl navržen postup vycházející z propargylbromidu **6** a dimethylesteru kyseliny malonové **7** - vznik potenciálního C-nukleofilu **5a**. Obdobný postup byl zvolen i v případě potenciálního N-nukleofilu, N-(propargyl)-*p*-toluensulfonamidu **5b**.

Komerčně dostupný metakrolein (schéma 46, **4**) byl v prvním kroku ochráněn ethylenglykolem na aldehydovou skupinu za vzniku acetalu za současné adice NaI na násobnou vazbu. Vzniklý chráněný aldehyd **3** byl následně použit v reakci s připraveným propargylovaným derivátem – malonesterem či tosylamidem. Látka **3** je značně nestálá a proto byl produkt vzat přímo do následující reakce bez dalšího čištění, přestože obsahoval určitý podíl silylové sloučeniny, patrně hexamethyldisiloxanu.

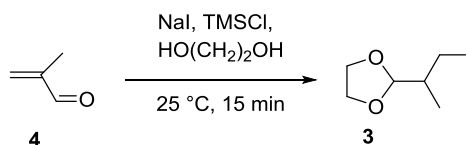


Schéma 46: Příprava látky **3**.⁷⁴

Propargylovaný tosyl derivát byl připraven substituční reakcí tosylchloridu **9** a propargylaminu **8** ve výtěžku 72 % za použití triethylaminu jako báze (schéma 47).

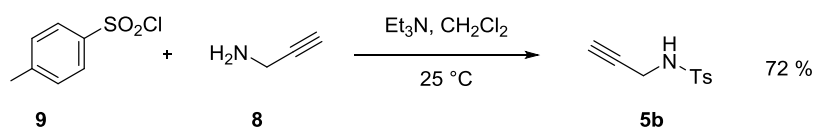


Schéma 47: Příprava 4-methyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzensulfonamidu.⁷⁵

Monopropargylovaný derivát dimethylesteru malonátu **5a** byl nejprve syntetizován za použití hydridu sodného jako báze ve výtěžku 52 %, přičemž byl pozorován vznik i značného množství disubstituovaného produktu. Omezení tvorby disubstituovaného produktu bylo docíleno použitím slabší báze, uhličitanu draselného (schéma 48).⁷⁶ Izolovaný výtěžek dosahoval 69 % (nedocházelo ke vzniku disubstituovaného produktu).

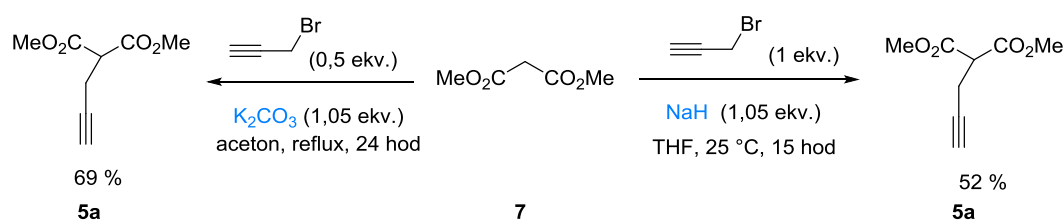


Schéma 48: Příprava dimethylesteru kyseliny prop-2-yn-1-ylmalonové.

Substituční reakce z připravených látek byla provedena v tetrahydrofuranu, jako báze byl použit hydrid sodný (schéma 49). Izolovaný výtěžek látky **2a** dosáhl 62 % .

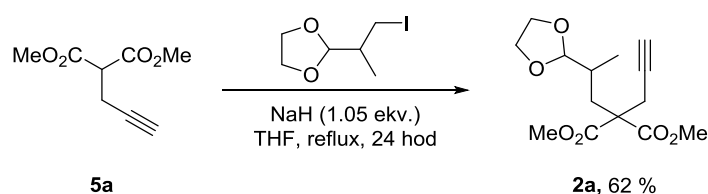


Schéma 49: Příprava dimethyl 2-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-propyl)-2-(prop-2-ynyl)malonátu.

V případě derivátu *N*-(propargyl)-*p*-toluensulfonamidu bylo k substituci jodu na acetalu **3** použita jako báze uhličitán draselný (schéma 50). Látka **2b** byla získána ve výtěžku 48 %.

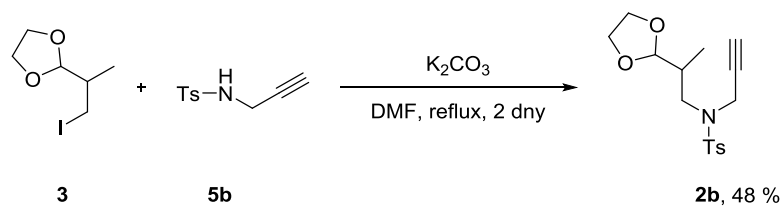
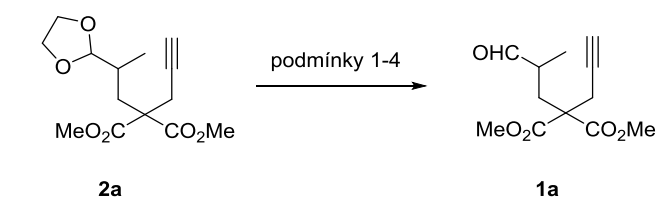


Schéma 50: Příprava *N*-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)propyl)-4-methyl-*N*-(prop-2-ynyl)benzensulfonamidu.

V závěrečné fázi syntézy výchozích látek na cyklizaci mělo dojít k uvolnění aldehydové skupiny – hydrolýzou acetalu. K tomu účelu byly použity podmínky pospané v literatuře (Tabulka 1).

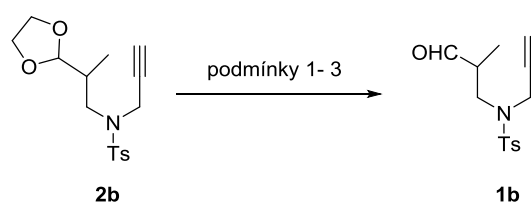
Tabulka 1: Hydrolýza acetalu **2a**.



Podmínky	Kyselina	Rozpouštědlo	Teplota	Konverze
1	HCl aq.	aceton/H ₂ O	25 °C	0 %
2	HCl aq.	aceton/H ₂ O	50 °C	0 %
3	I ₂ + CH ₃ COOH	-	25 °C	0 %
4	HCOOH	H ₂ O	25 °C	0 %

Ovšem ani jedny podmínky nevedly k hydrolýze a získání požadovaného produktu reakce. V prvním případě (podmínky 1) byla pozorována nulová konverze výchozí látky, dle NMR měření. V případě podmínek za zvýšené teploty (podmínky 2) docházelo k degradaci výchozí látky. Při použití jodu a kyseliny octové (podmínky 3) docházelo pravděpodobně k adici na trojnou vazbu. Problém s hydrolýzou acetalu nastal i v případě derivátu *N*-(propargyl)-*p*-toluensulfonamidu (Tabulka 2).

Tabulka 2: Hydrolýza acetalu **2b**.



Podmínky	Kyselina	Rozpouštědlo	Teplota	Konverze
1	HCl aq.	aceton, H ₂ O, Et ₂ O	25 °C	30 %
2	HCl /ether	ether	25 °C	30 %
3	HCOOH	hexan/H ₂ O	25 °C	38 %

Proto jsme přistoupili k volbě vhodnější chránicí skupiny, kterou lze snáze v posledním kroku syntézy odstranit. Místo ethylenglykolu byl použit methanol (schéma 51). Následující kroky syntézy byly obdobné předchozí reakční sekvenci. Tato změna chránicí skupiny vedla k úspěšnému cíli, poslední krok syntézy látky **1b** proběhl s plnou konverzí acetalu a izolovaný výtěžek aldehydu **1b** dosáhl 95 %. Připravená výchozí látka **1b** byla následně použita k cyklizační reakci.

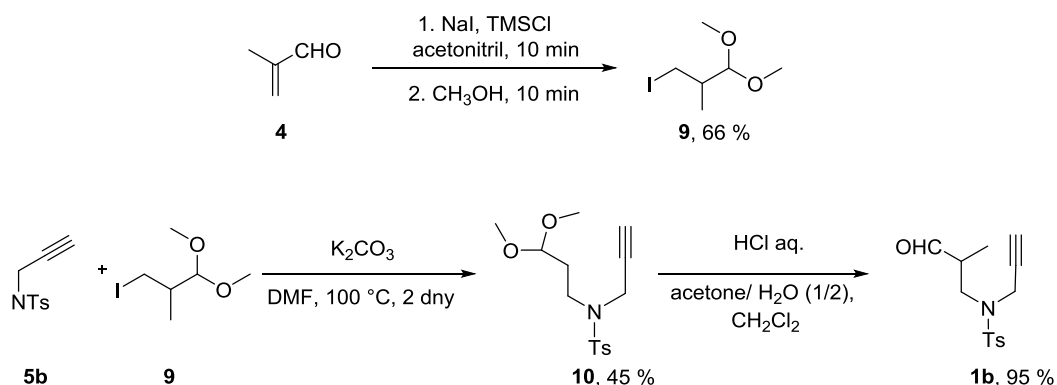


Schéma 51: Příprava 4-methyl-*N*-(2-methyl-3-oxopropyl)-*N*-(prop-2-ynyl)benzensulfonamidu.

1.8. Příprava výchozích látek – deriváty α -oxoesteru

Kromě již zmíněného substrátu (**1a** resp. **1b**) bylo také v plánu zkusit obdobnou karbocyklizační reakci s α -oxoestery. Retrosyntéza výchozí látky je uvedena na schématu 52.

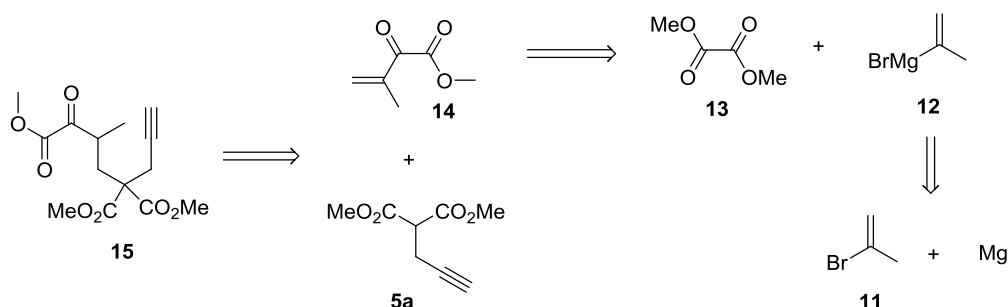


Schéma 52: Retrosyntetická analýza přípravy látky **15**.

Syntéza vycházela z přípravy Grignardového činidla **12** z 2-bromopropenu **11**, které bylo následně použito v reakci s dimethyl oxalátem **13**. Souhrnný výtěžek této dvou krokové syntézy činil 47 % (schéma 53). Adice na násobnou vazbu C-C a zavedení propargylu však nebylo úspěšné, resp. izolovaný výtěžek nebyl uspokojivý (tabulka 3). Kromě různých bází byla také snaha aktivovat karbonylové skupiny pomocí vodíkové vazby za použití Schreinerovy thiomocoviny **16**. Ve všech případech reakce poskytla komplexní reakční směs.

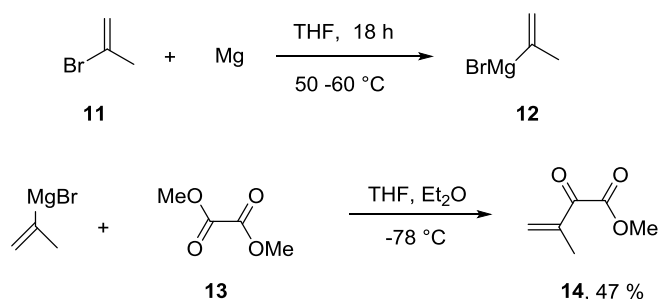


Schéma 53: Syntéza methylesteru kyseliny 3-methyl-2-oxobut-3-enové.⁷⁷

Tabulka 3: Ovlivnění průběhu reakce volbou báze a katalyzátoru.

Reakce	Báze (mol %)	Katalyzátor (mol %)	Rozpouštědlo	Výtěžek	14 : 5a
1	NaOMe (20)	-	CH ₃ OH	12 %	2:3
2	NaOMe (20)	16 (10)	CH ₃ OH	10 %	2:3
4	NaB(OMe) ₄ (3)	-	CH ₃ CN	12 %	2:1
5	NaH (100)	16 (10)	THF	stopy	2:3
6	PPh ₃ (20)	-	acetonitril	stopy	1:1
7	DBU (20)	-	CH ₂ Cl ₂	8 %	1:1

16

3.2. Příprava výchozích látek – deriváty nitrosloučenin

Dalším substráty pro cyklizační reakci byly nitroderiváty. Syntéza výchozí látky **20** byla obdobná jako v předchozím případě. V prvním kroku byl připraven 2-nitrobut-2-en. V případě bazických podmínek (NaOH/MeOH) reakce nitroethanu **17** a acetaldehydu požadovaný hydroxyderivát **18** neposkytla. K cílovému nitroalkenu **18** vedla až syntéza hydroxyderivátu za využití KF a následná dehydratace s celkovým izolovaným výtěžkem 66 % (schéma 54).

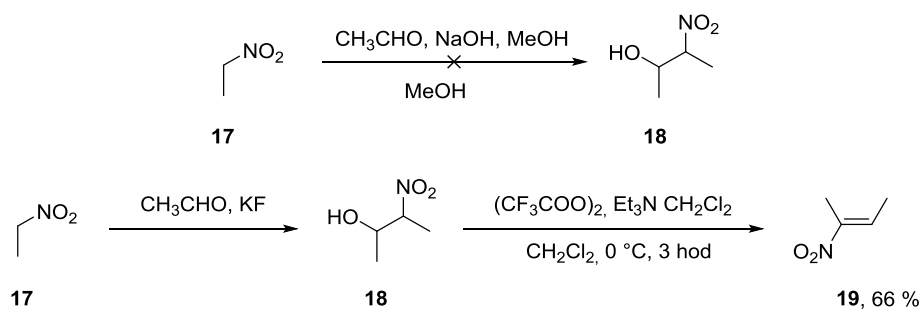


Schéma 54: Příprava (*E*)-2-nitrobut-2-enu.

S připravenými nitroalkeny byla následně provedena řada reakcí, jenž měla za cíl pomocí adiční reakcí do molekuly substrátu zavést propargylamidickou strukturní jednotku. Jak je pospáno níže, byla vyzkoušena řada bází, nicméně požadovaný produkt se nepodařilo získat. V případě použití K₂CO₃ a NaH výchozí alken nereagoval, v případě Et₃N a DBU vznikaly produkty blíže nedefinované struktury.

Tabulka 4: Volba podmínek přípravy látky **20**.

Reakce	Báze	Rozpouštědlo	Teplota	Čas	Výsledek
1	-	CH ₂ Cl ₂	25 °C	1 den	-
2	-	CH ₂ Cl ₂	reflux	1 den	-
3	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	25 °C	3 dny	-
4	NaH	THF	25 °C	2 dny	-
5	K ₂ CO ₃	THF	reflux	2 dny	-
6	DBU	CH ₂ Cl ₂	25 °C	1 den	-

Substrát, sloužící jako výchozí látka pro cyklizační reakci, byla také snaha připravit za využití Mitsunobovy reakce. Ani v tomto případě však nebyl získán žádaný produkt (schéma 55).

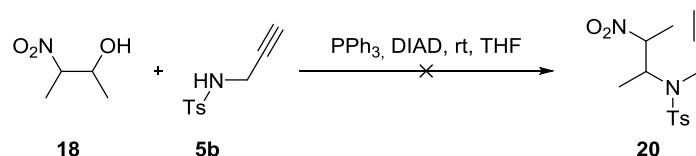


Schéma 55: Neúspěšná syntéza látky **20** s využitím Mitsunobovy reakce.

1.9. Karbocyklizační reakce

Po nalezení optimálních podmínek (4 kroková syntéza vycházející z methakroleinu, chránění methanolem namísto ethylenglykolem) pro přípravu aldehydu **1b**, byla provedena cyklizační reakce za katalýzy mědi – Cu(OTf)₂/PPh₃ a aminokatalýzy chirálním 1(*R*),2(*R*)-diaminocyklohexanem (Schéma 56). Izolovaný výtěžek látky **21** byl 72 % s enantioselektivitou 80 %.

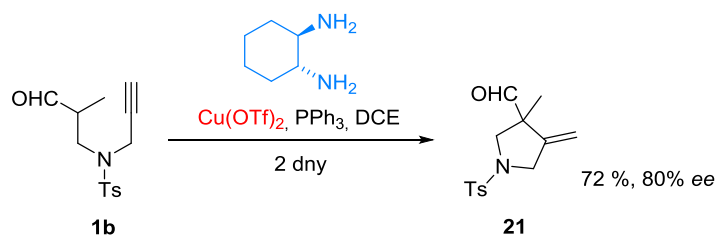
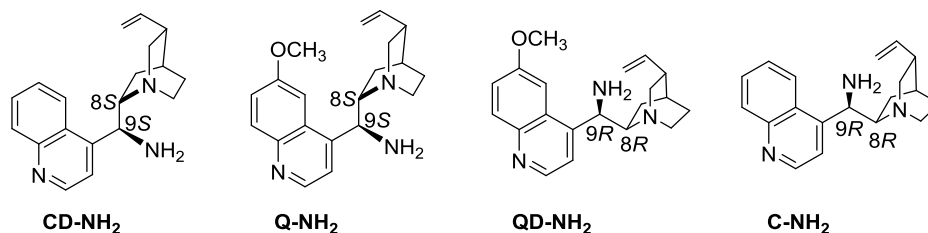


Schéma 56: Karbocyklizační reakce.

Jelikož karbocyklizační reakce byla úspěšná (schéma 56), bylo dalším cílem zefektivnit syntézu – najít vhodné podmínky pro provedení „one-pot“ reakce.

Byly vyzkoušeny také další aminy jako katalyzátory (Obrázek 8), nicméně po 8 dnech se konverze výchozí látky dle NMR měření pohybovala okolo 5 %.



Obrázek 8: Struktury zkoušených aminokatalyzátorů.

1.10. Karbocyklizační reakce ve „one-pot“ provedení

Inspirací, pro podmínky „one-pot“ reakce, byla práce Wang a kol. z roku 2011 (schéma 57). Směs α,β -nenasyceného aldehydu **22** a *N*-nukleofilu **5b** byla míchána za laboratorní teploty v toluenu a dále za přítomnosti báze - octanu sodného, vody a *N,N*-dimethylaminopyridinu (DMAP). Voda je podle autorů v původní práci do reakční směsi přidávána z důvodu hydrolýzy probíhající v závěrečné fázi reakčního mechanismu a úloha DMAP je přisuzována jako potencionálnímu ligandu vůči Pd(II) katalyzátoru. Vzniklý derivát 2,5-dihydropyrrolu **23** byl izolován ve výtěžku 52 % a s 99% *ee*.

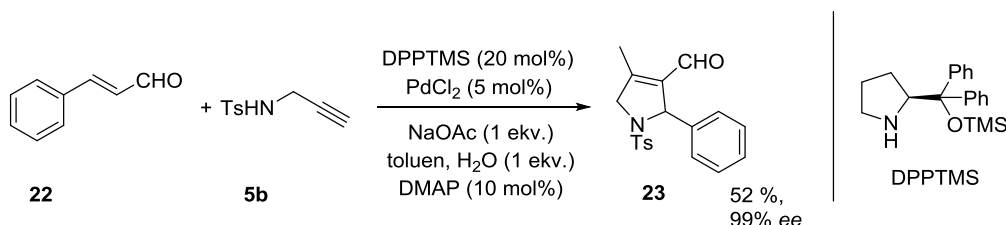


Schéma 57: Reakce jenž byla inspirací pro „one-pot“ provedení.

Podmínky byly aplikovány na substráty studované v této práci, přičemž k aktivaci trojné vazby alkynu byla použita aktivace katalyzátorem $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{PPh}_3$ (namísto PdCl_2) a k aktivaci aldehydové skupiny (1*R*,2*R*)-diaminocyklohexan (schéma 58). Produkt **22** byl izolován a získán ve výtěžku 42 % a enantioselektivitou 80% *ee*.

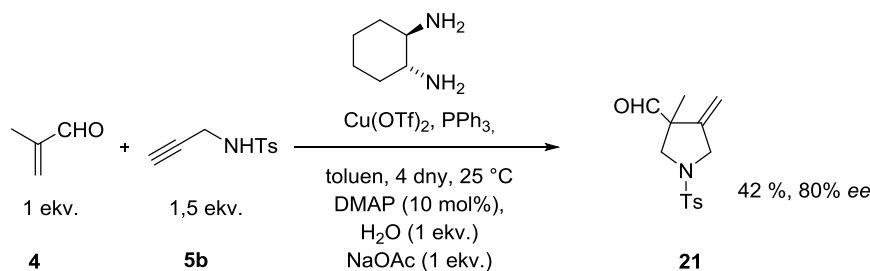


Schéma 58: Karbocyklizační reakce ve „one-pot“ provedení.

Prvním studovaným vlivem na enantiomerní přebytky a výtěžky této reakce byla přítomnost aditiv (vody, DMAP, NaOAc). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 5, ze které je patrné, že nejlepšího výtěžku a i největšího enantiomerního přebytku bylo dosaženo bez přítomnosti vody a DMAP, reakce 2. Porovnáme-li reakce ve dvojicích 1 – 6, 2 – 3 a 4 – 5, je patrné, že v přítomnosti vody dochází k poklesu enantiomerního přebytku.

Tabulka 5: Vliv podmínek reakce na výtěžek a enantioselektivitu.

Reaction scheme showing the carbocyclization of 4 and 5b to form 21. Reagents: $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, PPh_3 , DPPTMS, Toluene, 4 dny, 25 °C. Yield: 47 %, 94% ee.

Reakce	Podmínky	Výtěžek	ee
1	NaOAc, DMAP, H_2O	43 %	84%
2	NaOAc	47 %	94%
3	NaOAc, H_2O	28 %	92%
4	DMAP	36 %*	78%
5	DMAP, H_2O	25 %	77%
6	NaOAc, DMAP	19 %*	89%

* vznikl vedlejších produktů

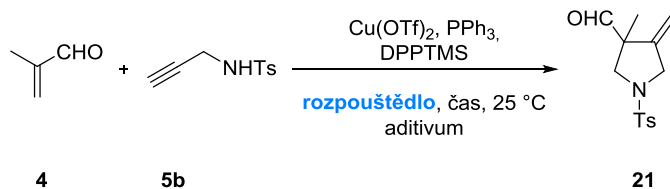
Podmínky reakce: **4** 1,0 ekv., **5b** 1,5 ekv., $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 5 mol %, PPh_3 20 mol %, DMAP 10 mol %, NaOAc 1 ekv., DPPTMS 20 mol %, H_2O 1 ekv.

V další fázi byl zkoumán vliv rozpouštědla. Vzhledem k předchozím výsledkům (tabulka 5), byla vyloučena voda jako aditivum. Přítomnost octanu sodného byla zachována, avšak současně s vlivem rozpouštědla byl studován i vliv přídavku DMAP. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 6.

Z tabulky je patrné, že přítomnost achirálního aditiva, DMAP, ovlivňuje enantioselektivitu reakce. Za nejvhodnější podmínky byly vybrány podmínky reakce 3, kdy

izolovaný výtěžek činil 61 % a enantiomerní přebytek 92 %. Nebyla pozorována nějaká významná korelace mezi polaritou rozpouštědla a enantiomerním přebytkem.

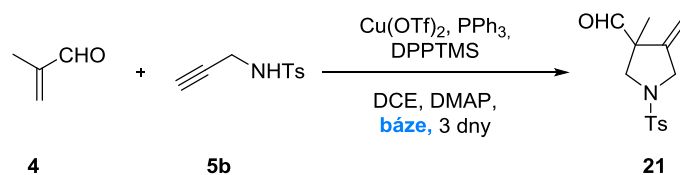
Tabulka 6: Vliv rozpouštědla a přítomnosti DMAP na enantioselektivitu reakce.



Reakce	Rozpouštědlo	Aditivum	Čas	Výtěžek	ee
1	toluen	DMAP	3	41 %	84%
2	toluen	-	3	47 %	94%
3	DCE	DMAP	3	61 %	92%
4	DCE	-	3	43 %	91 %
5	<i>t</i> -BuOMe	DMAP	3	38 %	78 %
6	<i>t</i> -BuOMe	-	3	42 %	75%
7	dioxan	DMAP	4	14 %	89 %
8	dioxan	-	4	35 %	83%
9	MeCN	DMAP	3	46 %	86%
10	MeCN	-	2	24 %	82%
11	DMF	DMAP	3	37 %	83 %
12	DMF	-	3	23 %	72 %

Podmínky reakce: **4** 1,0 ekv., **5b** 1,5 ekv., Cu(OTf)₂ 5 mol %, PPh₃ 20 mol %, DPPTMS 20 mol %, 25 °C, 3 dny.

Tabulka 7: Vliv báze na průběh reakce.



Reakce	Báze	Výtěžek	ee
1	NaOAc	61 %	92%
2	Cs ₂ CO ₃	19 %	8%
3	TEA	49 %	79%

Podmínky reakce: **4** 1,0 ekv., **5b** 1,5 ekv., Cu(OTf)₂ 5 mol %, PPh₃ 20 mol %, DMAP 10 mol %, báze 1 ekv., DPPTMS 20 mol %, 25 °C, 3 dny.

Byl také studován vliv báze na průběh reakce, výsledky jsou zaznamenány v tabulce 7. V případě použití uhličitanu cesného (tabulka 7, reakce 2) docházelo k výraznému snížení enantiomerního přebytku. Nízký výtěžek byl ovlivněn faktem, že při použití této báze vznikala řada vedlejších produktů. Na průběh reakce měl také vliv výběr katalyzátoru komplexu přechodného kovu (Tabulka 8). Jako nejvhodnější katalyzátor byl vybrán triflát měďnatý v kombinaci s trifenyfosfinem (reakce 1; předpokládá se redukce na jednomocnou měď). Pokud byl použit chlorid inditý (reakce 4), tak reakce neprobíhala (zvýšená teplota byla zvolena vzhledem k poznatkům v zmíněných v literatuře). V případě použití železitých kationtů, resp. $\text{Fe}(\text{acac})_3$, docházelo k degradaci výchozí látky (reakce 5).

Tabulka 8: Vliv katalyzátoru komplexu přechodného kovu na průběh reakce.

$\text{4} + \text{5b} \xrightarrow[\text{DCE, DMAP, NaOAc, teplota}]{\text{katalyzátor přechodného kovu DPPTMS}} \text{21}$

Reakce	Katalyzátor	Teplota	Výtěžek	ee
1	$\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{PPh}_3$	25 °C	61 %	92%
2	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	25 °C	-	-
3	CuBr	25 °C	-	-
4	InCl_3	80 °C	-	-
5	$\text{Fe}(\text{acac})_3$	60 °C	degradace	-

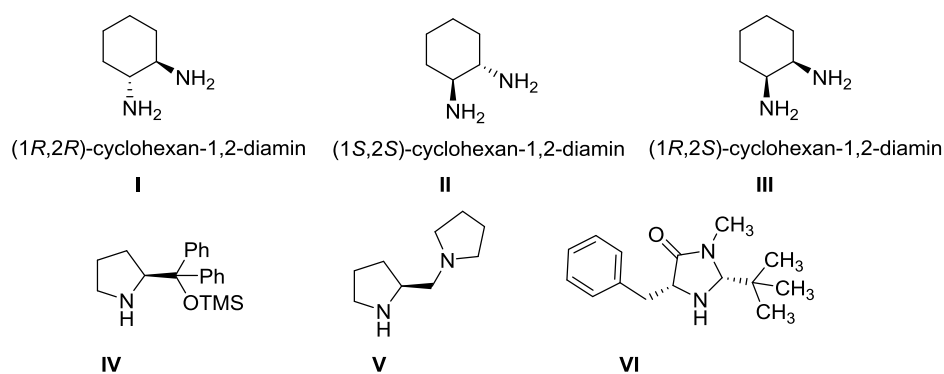
Podmínky reakce: **4** 1,0 ekv., **5b** 1,5 ekv., kat. přechodného kovu 5mol %, PPh_3 20 mol %, DMAP 10mol %, NaOAc 1 ekv., DPPTMS 20mol %.

V neposlední řadě bylo také studováno ovlivnění výtěžku a enantiomerního přebytku vlivem použitého organokatalyzátoru – primární či sekundární aminy. Výsledky uvádí tabulka 9). Nejlepšího výsledku bylo dosaženo v případě použití Hayashiho katalyzátoru (Obrázek 9, struktura **I**). Dále lze pozorovat, že v případě série reakcí katalyzovaných stereoisomery cyklohexan-1,2-diaminu (reakce **I** – **III**) dochází k záměně majoritního a minoritního isomeru produktu **21**, viz Obrázek 10. Byl také použit MacMillenův katalyzátor (reakce 6), nicméně byla pozorována nulová konverze výchozí látky na produkt (dle NMR).

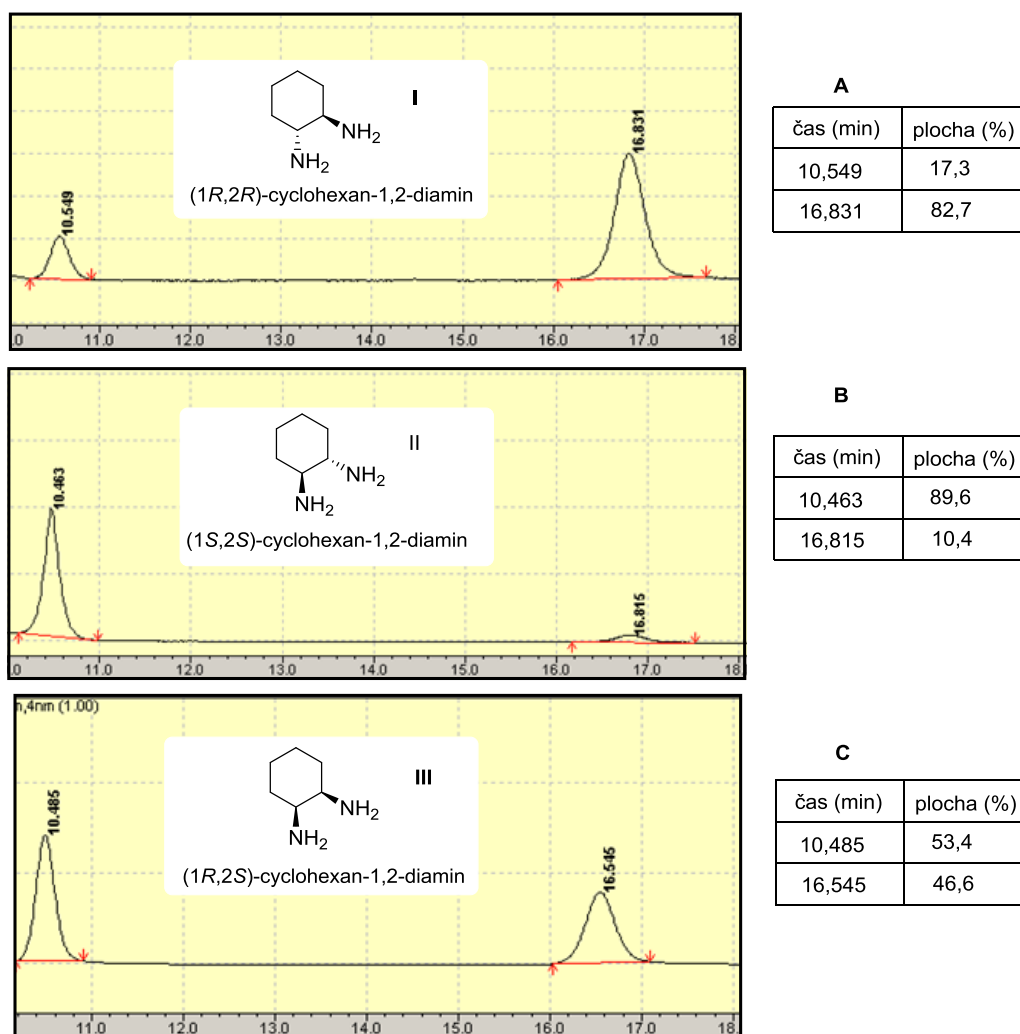
Tabulka 9: Vliv volby organokatalyzátoru na průběh reakce.

Reakce	Katalyzátor	Výtěžek	ee
1	I	32 %	-65%
2	II	39 %	79%
3	III	40 %	7%
4	IV	61 %	92%
5	V	28 %	63
6	VI	-	-

Podmínky reakce: **4** 1,0 ekv., **5b** 1,5 ekv., Cu(OTf)₂ 5 mol %, PPh₃ 20 mol %, DMAP 10 mol %, NaOAc 1 ekv., aminokatalyzátor 20 mol %.



Obrázek 9: Katalyzátory používané při aminokatalýze.



Obrázek 10: Změna majoritního a minoritního isomeru při změně konfigurace aminokatalyzátoru.

Z optimalizace reakčních podmínek vyplývá, že nejlepší reakční podmínky jsou: DCE jako rozpouštědlo, přítomnost aditiva DMAP (10 mol %), dále báze - octan sodný (1 ekv.), Hayashiho katalyzátor (Obrázek 8, **I**; 20 mol %) a triflát měďnatý (5 mol %) s PPh₃ (20 mol %).

Optimální podmínky byly nakonec použity při testování různých substrátů. A to jak substráty odvozeny od výchozího aldehydu s různými substituenty v α -poloze, tak různé modifikace propargylderivátů. α -Substituované α,β -nenasycené aldehydy **25a** a **25b** byly připraveny z vodného roztoku formaldehydu a příslušného aldehydu (**24a** a **24b**) za katalýzy pyrrolidinem v přítomnosti kyseliny propanové (schéma 59).

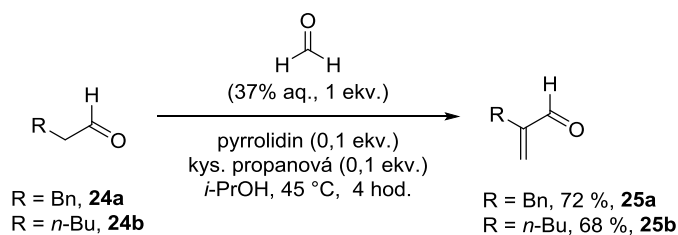


Schéma 59: Příprava α,β -nenasycených aldehydů.

Strukturní jednotky obsahující terminální alkyň byly také variovány. Byl připraven nosyl- **27** (schéma 60), mesyl- derivát **31** (schéma 62).

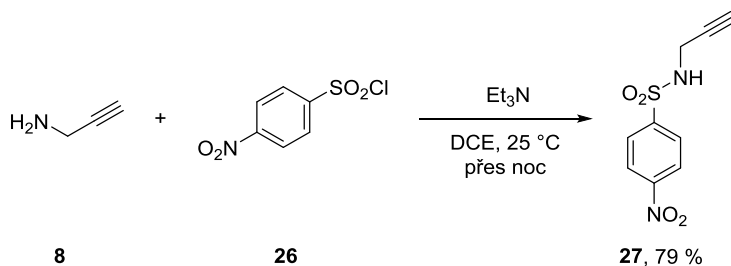


Schéma 60: Příprava *N*-(prop-2-yn-1-yl)-*p*-nitrobenzensulfonamidu.⁷⁸

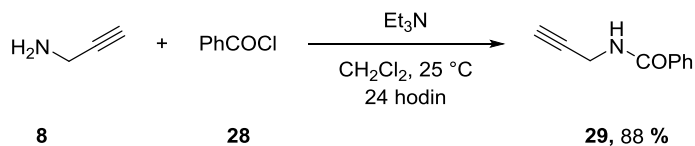


Schéma 61: Příprava *N*-prop-2-yn-1-ylbenzamidů.⁷⁶

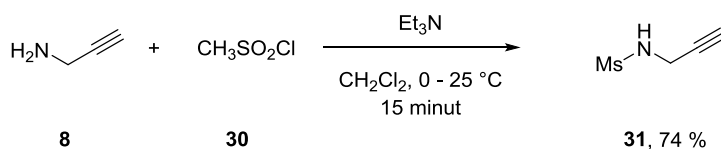


Schéma 62: Příprava *N*-prop-2-yn-1-ylmethansulfonamidu.

Jako uhlíkatý nukleofil byl také připraven propargylmalononitril **33** (schéma 63), kromě již dříve zmíněného derivátu malonátu **5a**. Výtěžek substrátu **33** je pouze 39 %, neboť v reakční směsi vznikal také disubstituovaný produkt (33 %).

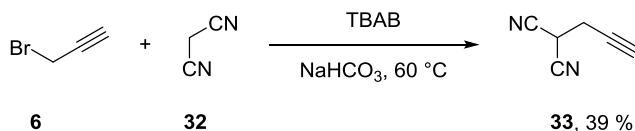
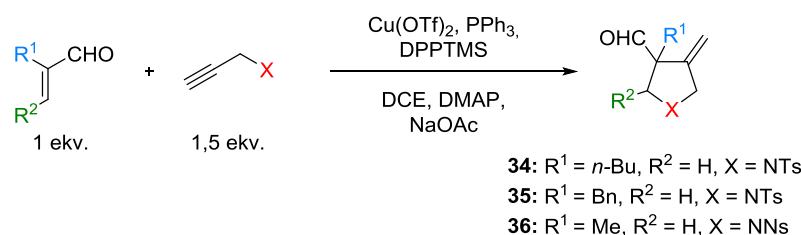


Schéma 63: Příprava prop-2-yn-1-ylmalononitrilu.

S připravenými substráty byla následně vyzkoušena karbocyklizační reakce za nalezených nejvhodnějších podmínek. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 10. Z výsledků je patrné, že reakce probíhá v různých substituenty (-Me, -*n*-Bu, -Bn) v α -poloze výchozího aldehydu bez výrazné změny v enantimerním přebytku (reakce 1, 2, 3). Byla také vyzkoušena reakce se substituentem (-Ph) přítomným v β -poloze, nicméně reakce neposkytla žádaný produkt.

Co se týče modifikací druhé komponenty (derivátu obsahující propargylu), tak produkt cyklizace poskytují jen nosyl- (reakce 4) a tosyl. Derivát benzamidu (reakce 7) či methansulfonamid (reakce 8) v karbocyklizační reakci nereagovaly. Dále byla snaha použít také C-nukleofil. Nicméně v případě derivátu malonátu reakce neprobíhala (reakce 5). Ani v případě derivátu malononitrilu (reakce 9) neposkytla žádaný produkt (i přes kyslejší charakter C-kyseliny). Také byla snaha zavést O-nukleofil, avšak i zde byla pozorována nulová konverze výchozí látky na produkt dle NMR (reakce 10).

Tabulka 10 Karbocyklizační reakce s různými deriváty.



Reakce	R^1	R^2	X	Výtěžek	ee
1	Me	H	NTs	61 %	92%
2	<i>n</i> -Bu	H	NTs	49 %	94%
3	Bn	H	NTs	40 %	93%
4	Me	H	NNs	45 %	88%
5	Me	H	$\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})_2$	-	-
6	Me	Ph	NTs	-	-
7	Me	H	COPh	-	-
8	Me	H	NMs	-	-
9	Me	H	$\text{C}(\text{CN})_2$	-	-
10	Me	H	OH	-	-

Předpokládaný mechanismus „one-pot“ karbocyklizační reakce je uveden na schématu 64. V prvním kroku vzniká reakcí aldehydu **I** a aminokatalyzátoru **II** iminiový intermediát **III**. Současně dochází k deprotonaci derivátu propargyl amidu **IV** pomocí octanu osdného a vzniku nukleofilu **V**. Ten reaguje Michaelovou adicí s intermediátem **III** a vzniká enamin **VI**. Trojná vazba ve struktuře **VI** je aktivovaná (zvýšení elektrofility) tvorbou Cu(I) komplexu, intermediát **VIII**. Posledním krokem je nukleofilní atak enaminu a vzniku 5členného cyklu **IX**. Následuje regenerace katalyzátoru a vznik produktu **X**.

Je vhodné říci, že mechanismus je pouze předpokládaný a zjednodušený. Není zde např. zahrnuta úloha přítomnosti aditiva DMAP. Také není diskutována otázka toho, zda stereoselektivní průběh reakce je skutečně řízen chirálním enaminem, či nemůže docházet ke komplexaci iontů mědi přítomným aminokatalyzátorem (a řízení stereoselektivity přes chirální okolí mědi).

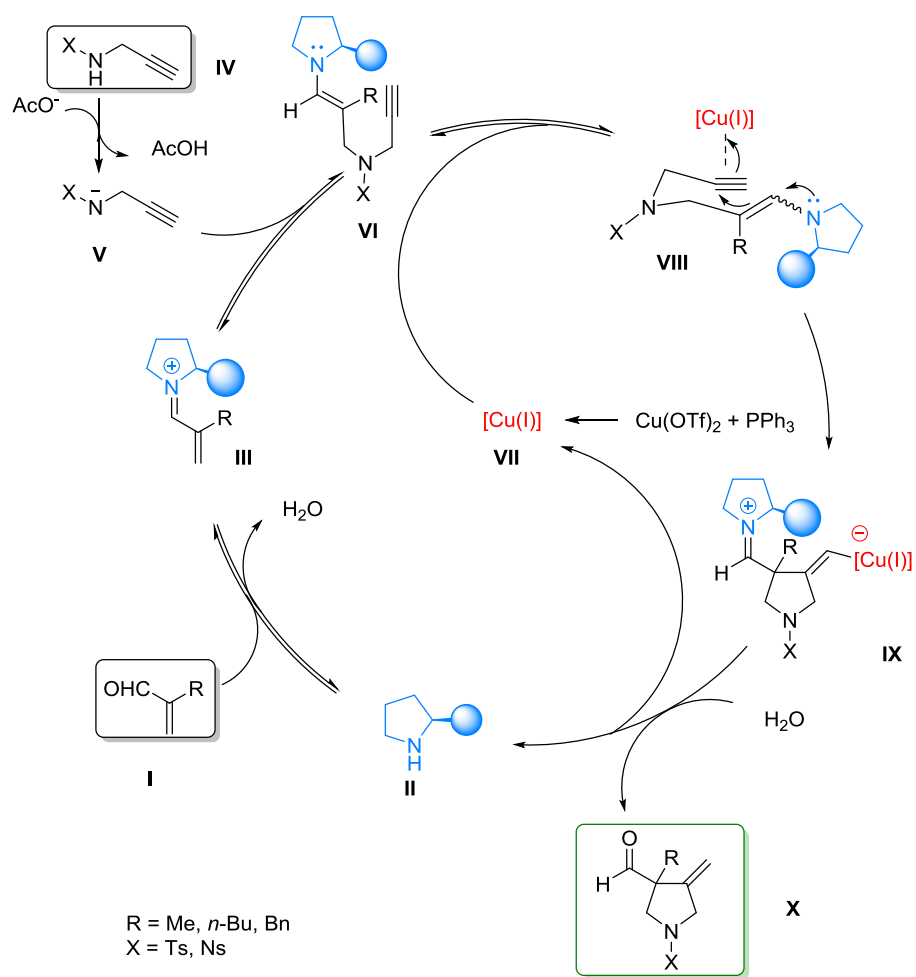


Schéma 64: Navržený mechanismus karbocyklizační reakce při „one-pot“ provedení.

4. Experimentální část

Obecné poznámky k experimentální části

Použité chemikálie a rozpouštědla do reakcí k přípravě uvedených látek byly nakoupeny v p.a. čistotě. Čistota produktů a průběh reakce byl sledován na TLC deskách Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) (20 x 20 cm) a na deskách oxidu hlinitého 60 F₅₄, neutral (Merck). Detekce TLC destiček byla provedena pod UV zářením (model NU – 6 KL; o vlnové délce 254 nm). Následně byly destičky vyvolány jejich rychlým namočením v detekčním činidle AMC a zahřáty horkovzdušnou pistolí nebo v KMnO₄. Detekční činidlo AMC bylo připraveno z kyseliny fosfomolybdenové (25 g), hydrátu síranu ceričitého Ce(SO₄)₂ · H₂O (10g), kyseliny sírové H₂SO₄ (1000 ml, 1,2 M).

Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu Kieselgel 60 (63 – 200 μm). Rozpouštědla k sloupcovým chromatografickým kolonám byla přečištěna destilací.

Pro odpaření rozpouštědel byla použita rotační vakuová odparka (RVO) Buchi Rotavapor R-200. Produkty byly dosušeny na vakuové pumpě pod Ar atmosférou.

Pro zjištění konverze reakcí byla ¹H spektra nukleární magnetické rezonance (NMR) měřena na přístrojích Varian ^{UNITY} INOVA – 300. ¹H spektra při 299,95 MHz a ¹³C spektra při 75,43 MHz. Všechny připravené látky byly pro NMR analýzu rozpouštěny v deuterovaném chloroformu (CDCl₃), nebo v deuterovaném dimethylsulfoxidu (DMSO-d₆). Chemické posuny δ byly referencovány vždy vůči zmíněným rozpouštědlům. Dále byly určeny chemické posuny δ (ppm) a hodnoty interakčních konstant *J*.

Spektra infračervené spektroskopie byla naměřena na spektrometru Nicolet Avatar 370 FTIR. Metodou použitou k měření byla difúzní reflektance (DRIFT) v KBr. Vlnočty v experimentální části jsou uvedeny v cm⁻¹.

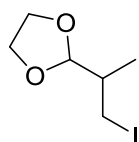
Specifické optické otáčivosti byly měřeny na přístroji AUTOMATIC POLARIMETR, Autopol III (Rudolph research, Flandres, New Jersey). Jsou uvedeny v jednotkách [10⁻¹Deg cm² g⁻¹]. Vzorky byly měřeny v chloroformu a koncentrace *c* [g/100 ml] jsou uvedeny pro každou látku u hodnot specifické optické otáčivosti.

Chirální HPLC analýza byla prováděna na SHIMADZU kapalinovém chromatografu s SPD-M20A spektrofotometrickým detektorem. Pro chirální separaci enantiomerů byly použity chirální kolony: Daicel Chiralpak IA, IC bez kalibrace.

Ethyl-acetát, methanol, ethanol, tetrahydrofuran a hexan byly zakoupeny u firmy Brenntag, s. r. o. Rozpouštědla aceton, *iso*-propanol, heptan, dimethylsulfoxid, *N,N*-dimethylformamid, acetonitril, chloroform, diethylether, dichlormethan a toluen byla zakoupena u firmy Lab-Scan analytical sciences, s.r.o. Methakrolein, butanal, benzaldehyd, propargylamin, propargylalkohol, TMSCl, NaI, DMAP, trifenyfosfin, hydrid sodný, tosylchlorid, mesylchlorid a nosylchlorid byly zakoupeny u společnosti Sigma-Aldrich, s. r. o. Používané katalyzátory byly zakoupeny taktéž u firmy Sigma-Aldrich, s. r. o.

Hydroxid draselný, hydroxid sodný, hydrogenuhlíčan sodný, síran hořečnatý, síran sodný, chlorid sodný byly zakoupeny u firmy Penta.

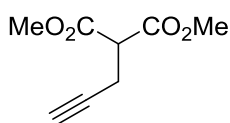
2-(1-iodopropan-2-yl)-1,3-dioxolan (3)



V 250ml baňce byl do MeCN (50 ml) přidán NaI (3,59 g, 24 mmol, 1,2 ekv.) a methakrolein (1,65 ml, 20,0 mmol, 1 ekv.). Za intenzivního míchání byl přidán TMSCl (3,04 ml, 24,0 mmol, 1,2 ekv.). Po 5 minutách byl přidán ethylenglykol (1,34 ml, 24,0 mmol, 1,2 ekv.). Po 15 minutách míchání byla reakce ukončena nalitím obsahu baňky do směsi 5% NaHCO₃ (30 ml) a hexanu (90 ml). Po vytřepání a odstranění vodné fáze byl z organických fází odstraněn jod promytím 5% Na₂S₂O₃ (50 ml) a směs byla následně pětkrát promyta solankou až do vzniku pouze jedné organické fáze. Ta byla vysušena Na₂SO₄ a odpařena na RVO a odparek byl přečištěn přes krátký sloupec bazické aluminy s použitím cyklohexanu jako eluentu. Po odpaření rozpouštědla na RVO bylo získáno 3,42 g (74 %). Z důvodu této nestability byl produkt vzat přímo do následující reakce bez dalšího čištění. Spektrální data odpovídají údajům v literatuře.⁷⁰

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ 4.67 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.90-3.76 (m, 4H), 3.22 (dd, *J* = 9.7 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 9.8 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.80-1.73 (m, 2H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

dimethyl propargylmalonát (5a)

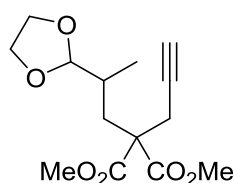


Do 100ml baňky se suchým acetonem (50 ml) a dimethyl malonátem (7,0 ml, 56,0 mmol, 2,5 ekv.) a přidán uhlíčan draselný (8,02 g, 58 mmol, 2,6 ekv.). Reakční směs byla přivedena k refluxu a poté byl během 1 hodiny přikapán propargyl bromid (2,5 ml, 80% roztoku v toluenu, 22,4 mmol). Refluxováno přes noc. Následně po ochlazení na LT byla reakční směs přefiltrována přes

písek a dělena sloupcovou chromatografií na silikagelu s mobilní fází hexan:Et₂O 5:1. Bylo získáno 2,62 g (69 %) bezbarvé kapaliny. Spektrální data odpovídají údajům v literatuře.

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ 3.78 (s, 6H), 3.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 7.8, 2.8 Hz, 2H), 2.02 (t, *J* = 2.8 Hz, 2H).

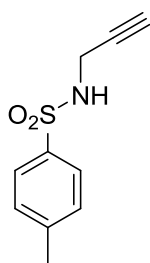
dimethyl 2-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)propyl)-2-(prop-2-ynyl)malonát (2a)



K roztoku NaH (0,27 g 60%, 6,8 mmol, 1,05 ekv.) v suchém THF (35 ml) byl přidán roztok látky **5a** (1,1 g, 6,4 mmol) v THF (10 ml) při 0 °C. Směs byla míchána 2 hodiny při LT a poté byl přidán roztok látky **3** (1,55 g, 6,4 mmol, 1,0 ekv.) v THF (10 ml) po kapkách. Refluxováno pod Ar-atmosférou a monitorováno na TLC. Reakce byla ukončena přidáním nasyc. roztoku NH₄Cl (50 ml) a vody (50 ml) a vodná fáze byla extrahována Et₂O (4 x 100 ml). Spojené organické fáze byly promyty nasyc. roztokem solanky (100 ml) a výsledný roztok byl sušen MgSO₄ a odpařen na RVO. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s mobilní fází hexan:Et₂O 5:1. Bylo získáno 1,12 g (62 %) látky **2a** ve formě žlutohnědého oleje. Spektrální data odpovídají údajům v literatuře.^{70,73}

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ 4.71 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.97-3.81 (m, 4H), 3.73 (s, 6H), 2.86 (m, 2H), 2.37 (dd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.02 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.92 (dd, *J* = 14.8, 7.5 Hz, 1H), 1.86-1.74 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

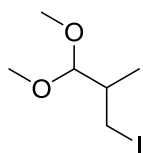
4-methyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)benzensulfonamid; *N*-(propargyl)-*p*-toluensulfonamid (**5b**)



Ve 100ml baňce bylo rozpuštěno 4,80 g (25,2 mmol) *p*-toluensulfonyl chloridu v 70 ml suchého CH₂Cl₂ poté bylo za LT přidán prop-2-ynaminu 1,375 g (25,0 mmol), přičemž se reakční směs bíle zakalila. Následně byl během 15 minut přidán Et₃N (5,6 g, 55,3 mmol, 2,2 ekv.). Po 6 hodinách byla kompletní konverze ověřena pomocí TLC a reakce ukončena extrakcí 50 ml 1M HCl, 50 ml dest. vody a 50 ml solanky. Oranžově zbarvená organická fáze byla vysušena MgSO₄, částečně odbarvena aktivním uhlím a odpařena na RVO čímž byl získán produkt, ve formě lehce oranžově zbarvené pevné látky (5,23 g). Látka byla rekrystalizována v soustavě toluen/hexan čímž byl získán *N*-(propargyl)-*p*-toluensulfonamid ve formě bílých plstnatých krystalků. Výtěžek 5,03 g (95 %). Spektrální data odpovídají údajům v literatuře.⁷³

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) 2.10 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.82 (dd, *J* = 6.0, 2.5 Hz, 2H), 5.03 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.81 – 7.76 (m, 2H).

3-jod-1,1-dimethoxy-2-methylpropan (9)

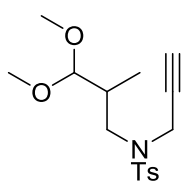


Ve 100ml baňce byl rozpuštěn 2-methylpropenal (2,50 g, 35,7 mmol) a NaI (6,42 g, 42,8 mmol, 1,2 ekv.) v MeCN (75 ml). Do roztoku byl přidán TMSCl (4,65 g, 42,8 mmol, 1,2 ekv. Po 10 minutách míchání za LT byl přidán MeOH (3,42 g, 106,9 mmol, 3,0 ekv.) a po 15 minutách míchání byla reakce ukončena nalitím obsahu baňky do směsi 5% NaHCO₃ (30 ml) a hexanu (90 ml). Po vytřepání a odstranění vodné fáze byla organická fáze promyta Na₂S₂O₃ (20 ml, 5% aq.) a směs byla následně pětkrát promyta solankou až do vzniku pouze jedné organické fáze. Ta byla vysušena Na₂SO₄ a odpařena na RVO a odparek byl přečištěn přes krátký sloupec bazické aluminy s použitím cyklohexanu jako eluentu. Po odpaření rozpouštědla na RVO bylo získáno 3,53 g produktu ve formě zprvu bezbarvé kapaliny, která časem žloutla až hnědla. Z důvodu této nestability byl produkt vzat přímo do následující reakce bez dalšího čištění, přestože obsahoval určitý podíl silylové sloučeniny, patrně hexamethyldisiloxanu.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.23 (ddd, *J* = 15.9, 9.6, 5.2 Hz, 2H), 1.76 (ddd, *J* = 13.1, 6.6, 4.3 Hz, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 107.79, 55.07, 54.25, 37.55, 15.97, 11.94.

4-methyl-*N*-(3,3-dimethoxy-2-methylpropyl)-*N*-(prop-2-ynyl)benzenesulfonamid (10)



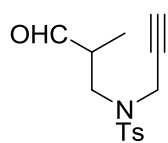
Ve 100ml baňce byla smíchána látka **5b** (2,30 g, 11,0 mmol) a K₂CO₃ (5,91 g, 42,8 mmol, 3,9 ekv.) v suchém DMF (55 ml). Do roztoku byla dále přidána látka **9** (3,50 g, 14,3 mmol, 1,3 ekv.) a směs byla zahřívána 36 hodin na 110 °C. Po ochlazení byla reakce ukončena přidavkem 400 ml vody a vodná fáze extrahována ethylacetátem (3 x 50 ml). Spojené organické fáze byly promyty 250 ml solanky, vysušeny MgSO₄ a odpařeny na RVO. Produkt byl separován sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití mobilní fáze hexan:ethylacetát 8:2. Bylo získáno 0,61 g (17 %) produktu jako bezbarvé olejovité látky, která stáním přes noc zkrystalizovala. Při chromatografické separaci byl také získán allenový analog produktu a nezreagovaný *N*-(propargyl)-*p*-toluensulfonamid.

R_f = 0.35 (hexan:ethylacetát 8:2), **Bod tání:** 55-56 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.18 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.27 – 3.98 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.14 (ddd, *J* = 22.3, 13.7, 7.3 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 2.00 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (75,4 MHz, CDCl₃) δ 143.46, 135.64, 129.42, 127.75, 106.97, 76.56, 73.90, 54.97, 54.70, 48.50, 37.22, 34.74, 21.48, 12.45. **MS⁽⁺⁾**, *m/z* (%): 348,2 (M+Na⁺, 100); 364,1 (M+K⁺, 23) **IR** (KBr) *ν* = 13377.2, 1330.1, 1102.9, 1059.5, 943-4,840.2, 750.1, 659.8, 547.7

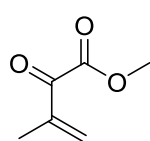
4-methyl-*N*-(2-methyl-3-oxopropyl)-*N*-(prop-2-ynyl)benzenesulfonamid (**1b**)



Ve 100ml baňce byla ve směsi acetonu (15 ml), vody (25 ml) a HCl (5 ml, 37% aq.) rozmíchána látka **3** (0,60 g; 1,8 mmol) rozpuštěná v 5 ml acetonu. Směs byla ponechána reagovat za míchání při LT. Po 30 minutách, kdy byla pomocí TLC potvrzena kompletní konverze látky **3**, byla reakční směs extrahována pětkrát methyl-*t*-butyletherem (30 ml). Organická fáze byla vytřepána nasyceným roztokem NaHCO₃ (70 ml) a vysušena MgSO₄. Odpařením rozpouštědla na RVO a následným sušením 2 h pod vakuem bylo získáno 0,51 g (99 %) produktu **1b** ve formě slabě žlutě zbarveného průhledného oleje. Spektrální data odpovídají údajům v literatuře.⁷⁰

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.69 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.12 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.35 (ddd, *J* = 21.1, 14.2, 7.2 Hz, 2H), 2.89 – 2.75 (m, 1H), 2.42 (s, *J* = 2.8 Hz, 3H), 2.03 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.18 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H).

Methylester kyseliny 3-methyl-2oxobut-3-enové (**14**)



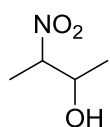
Do 250ml baňky s Mg hoblinami (0,425 g, 17,5 mmol, 1,05 ekv.) byl přidán suchý THF (50 ml) a 2-brompropen (0,5 ml, 4,13 mmol, 0,25 ekv.). Reakční směs byla míchána pod argonovou atmosférou a zahřáta na 50 °C. Po nastartování reakce by přidán během 5 minut zbytek 2-brompropenu (1,5 ml, 12,4 mmol, 0,75 ekv.). Připravené činidlo bylo použito v následující reakci.

Do roztoku THF (9,2 ml) a Et₂O (11,5 ml) byl přidán dimethyl oxalát (1,42 g, 12,0 mmol, 0,7 ekv.). Reakční směs byla ochlazená na – 78 °C. Do míchacího se roztoku bylo přidáno připravené činidlo po kapkách (cca 1 hodina). Reakční směs se zabarvila do žluta. Následně byl do reakční směsi přilít nasyc. roztok KHSO₄ (40 ml), H₂O (25 ml) a Et₂O (25 ml). Po 20 minutách míchání byla směs ohřáta na LT. Organická fáze extrahována hexanem (50 ml) a promyta nasyc. roztokem NaCl (50 ml). Sušeno MgSO₄, přefiltrováno a filtrát odpařen na RVO. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu

s mobilní fází hexan: Et₂O 3:7. Látka **14** byla získána jako žlutozelená kapalina (0,72 g, 47 %). Spektrální data odpovídají údajům v literatuře.⁷⁷

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6,06 (m, 1H), 6.14 (m, 1H).

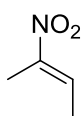
3-nitrobutan-2-ol (18)



Do 100ml baňky byl odvážen KF (0,145 g, 3 mmol, 0,05 ekv.) a přidán propan-2-ol (2 ml). Dále byl do roztoku přidán acetaldehyd (26 ml, 46 mmol) a reakční směs byla míchána a při ochlazení na 0 °C. Poté byl do směsi přidán nitroethan (3,4 ml, 46 mmol, 1 ekv.) a reakce byla míchána při 0 °C po dobu 2 hodin. Po ohřátí reakční směsi na LT byla míchána 24 hodin. Poté byla odpařena na RVO a vzniklý oranžový olej byl přefiltrován a promyt CH₂Cl₂. Výsledný roztok by odpařen na RVO. Látka **18** byla získána jako hustý oranžový olej (3,40 g, 62 %, směs izomerů). Spektrální data odpovídají údajům v literatuře.⁷⁹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.0–1.1 (m, 3H, CH₃), 1.3–1.4 (m, 3H), 3.9–4.0 (m, 0.5H), 4.1–4.2 (m, 0.5H), 4.3–4.4 (m, 1H).

(E)-2-nitrobut-2-en (19)

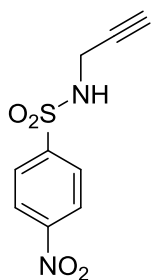


Látka **18** byla rozpuštěna ve CH₂Cl₂ (30 ml) a roztok ochlazen na 0 °C. Poté byl přidán anhydrid (CF₃COO)₂O (2,25 ml, 17,8 mmol, 1,05 ekv.) a následně po kapkách Et₃N (5,0 ml, 35,7 mmol, 2,1 ekv.). Mícháno 3 hodiny při LT a následně přidán CH₂Cl₂ (20 ml). Promyto nasyc. roztokem NH₄Cl (50 ml) a solankou (50 ml). Sušeno MgSO₄ a po filtraci odpařeno na RVO. Surový produkt byl přečištěn na sloupcové chromatografii na silikagelu s mobilní fází hexan: Et₂O 6:4. Látka **19** byla získána jako žlutý olej (2,8 g 66 %).

Spektrální data odpovídají údajům v literatuře.⁷⁹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.86 (dq, *J* = 5 7.3 a 1.0 Hz), 2.13 (br. s, 3 H), 7.2 (br. q, *J* = 5 7.3 Hz, 1 H).

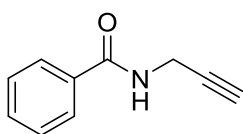
4-nitro-*N*-(2-methyl-3-oxopropyl)-*N*-(prop-2-ynyl)benzenesulfonamid (27)



Do roztoku prop-2-yn-1-aminu (2,2 g, 39,5 mmol) v 100 ml CH_2Cl_2 bylo přidáno Et_3N (8,2 g, 111,1 mmol, 2,8 ekv.) a 4-nitrobenzen-1-sulfonyl chloridu (8,8 g, 39,5 mmol, 1 ekv.). Reakční směs byla míchána přes noc při LT. Poté byl k reakční směsi přilít nasyc. roztoku NaHCO_3 (100 ml) a dále byla promyta organická fáze roztokem kyseliny chlorovodíkové (1M, aq., 50 ml). Vzniklá sraženina byla zfiltrována, promyta vodou a produkt byl sušen na vakuu. Látka **27** byla získána jako žlutý olej (7,48 g, 79 %). Spektrální data odpovídají údajům v literatuře.⁷⁸

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, $J = 8.8$, 2H), 8.10 (2H, d, $J = 8.8$), 4.76 (br s, 1H), 3.97 (dd, $J = 7.2$, $J' = 2.5$, 2H), 2.09 (1H, t, $J = 2.5$, 1H).

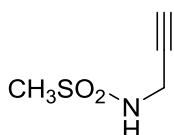
N-Propyl-2-ynylbenzamid⁸⁰ (29)



Do roztoku propargylaminu (1,0 g, 18,2 mmol) v CH_2Cl_2 (40 ml) byl přidán benzoylchlorid (2,56 g, 18,3 mmol, 1 ekv.) a Et_3N (3,00 ml, 22,0 mmol, 1,2 ekv.) při 0 °C. Roztok byl míchán při LT 2 hodiny a poté nalit do roztoku HCl (100 ml, 1,0M aq.) a následně extrahován CHCl_3 (3 x 50 ml). Organické fáze byly promyty nasyc. roztokem NaCl (100 ml) a sušeny MgSO_4 . Po filtraci přes vaty byl filtrát odpařen na RVO a bylo získáno 2,74 g (89 %) bílé krystalické látky. Spektrální data odpovídají údajům v literatuře.⁷⁹

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J = 7.3$, 2H), 7.56-7.40 (m, 3H), 6.35 (br, 1H), 4.26 (dd, $J = 5.1$, $J' = 2.5$, 2H), 2.29 (t, $J = 2.4$, 1H).

N-(prop-2-yn-1-yl)methylsulfonamid (31)

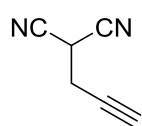


Do roztoku propargylaminu (1,25 ml, 18,20 mmol) v pyridinu (20 ml) při 0 °C byl po kapkách přidán methansulfonylchlorid (1,5 ml, 20 mmol, 1,1 ekv.). Reakce byla následně míchána při LT 30 minut a poté byla reakční směs odpařena na RVO. Do vzniklého roztoku byl přidán EtOAc (50 ml) a nasyc. roztok NaHCO_3 (50 ml) a fáze byly odděleny. Organická fáze byla sušena Na_2SO_4 a po filtraci filtrát odpařen na RVO. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s mobilní fází

hexan:EtOAc 1:1. Látka **31** byla získána jako nažloutlá pevná látka (1,79 g, 74 %). Spektrální data odpovídají údajům v literatuře.⁸¹

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) = 3.35-3.41 (m, 4H), 3.89 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 7.58 (1H, s).

Prop-2-ynylmalononitril (**33**)



K malononitrilu (3,312 g, 51,0 mmol, 2,0 ekv.) byl přidán K₂CO₃ (4,312 g, 51,3 mmol, 2,0 ekv.) a tetrabutylammonium-bromid (321 mg, 2 mmol). Reakční směs se ponechala míchat 30 minut pod argonovou atmosférou a následně byl přidán propargylbromid (4,096 g, 27,9 mmol) a reakce byla míchána po dobu 21 hodin. Poté byla reakční směs rozdělena v CH₂Cl₂/H₂O (3×15 ml), spojené organické fáze byly sušeny MgSO₄ a odpařeny na RVO. Po čištění produktu sloupcovou chromatografií s mobilní fází (čistý toluen), bylo izolováno 1,34 g (39 %) nažloutlé kapalné látky **33**.

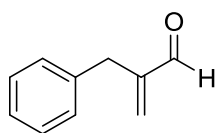
Spektrální data odpovídají údajům v literatuře.⁸²

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.93 (t, *J* = 6.9, 1H), 2.93 (dd, *J* = 6.9, *J'* = 2.3, 2H), 2.35 (t, *J* = 2.4, 1H).

Obecná metoda pro α-methylenaci aldehydů

Do roztoku obsahující aldehyd (10 mmol) v *i*-PrOH (1 ml) byl přidán vodný roztok formaldehydu (10 mmol, 37% aq., 1 ekv.), pyrrolidin (1 mmol, 0,1 ekv.) a kyselina propanová (1 mmol, 0,1 ekv.). Reakční směs byla míchána 4 hodiny při 45 °C a následně ukončena přidáním nasyc. roztoku NaHCO₃ (10 ml) a extrahována CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Organická fáze byly spojeny a sušeny MgSO₄. Po filtraci byl filtrát odpařen na RVO. Surový produkt byl čištěn na sloupci silikagelu sloupcovou chromatografií.

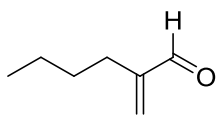
2-fenylpropenal (**25a**)



Látka **25a** byla získána jako bezbarvý olej (1,05 g, 72 %). Spektrální data odpovídají údajům v literatuře.⁸³ Mobilní fáze hexan: Et₂O 9:1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.56 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 2H), 9.62 (s, 1H).

2-butylpropenal (25b)



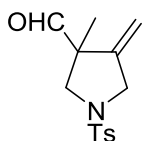
Látka **25b** byla získána jako nažloutlý olej (0,76 g, 68 %). Spektrální data odpovídají údajům v literatuře.⁸¹ Mobilní fáze hexan: Et₂O 9:1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.39 (m, 2H), 1.41-1.46 (m, 2H), 2.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.98 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 9.52 (s, 1H).

Obecná metoda karbocyklizační reakce „one-pot“

Ve vialce bylo rozpuštěn aldehyd (0,5 mmol) v rozpouštědle (1 ml). Poté byl přidán katalyzátor komplexu přechodného kovu (0,025 mmol, 0,05 ekv.), DMAP (0,05 mmol, 0,1 ekv.), NaOAc (0,5 mmol, 1 ekv.), PPh₃ (0,1 mmol, 0,2 ekv.) a aminokatalyzátor (0,1 mmol, 0,2 ekv.). Nakonec byl do reakční směsi přidán derivát propargylu (0,75 mmol, 1,5 ekv.) a voda (1 ekv., 0,5 mmol). Reakční směs byla míchána za LT uvedenou dobu a následně byl přidán roztok kyseliny octové (1 ml, aq. 50%) a mícháno 5 minut. Poté byla směs extrahována CH₂Cl₂ (20 ml) a organická fáze promyta solankou (10 ml) a sušena MgSO₄. Roztok byl zfiltrován přes vatku a filtrát odpařen na RVO. Surový produkt byl čištěn na sloupcovou chromatografii na silikagelu s mobilní fází toluen:Et₂O 9:1.

3-methyl-4-methylen-1-tosylpyrrolidin-3-karbaldehyd (21)



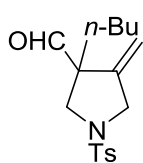
Látka **21** byla získána jako nažloutlý olej (83 mg, 61 %).

[α]_D = -38,8° (c = 0.515 v CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ 9.28 (s, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 5.21 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.08 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.80 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.23 (s, 3H). Spektrální data odpovídají údajům v literatuře.⁷³

HPLC (IA, *n*-heptan/*i*-PrOH 70:30, 1 ml/min): ee = 92 %, *t_R*(majoritní) = 7,4 min, *t_R*(minoritní) = 9,1 min.

3-butyl-4-methylen-1-tosylpyrrolidin-3-karbaldehyd (34)

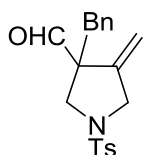


Látka **34** byla získána jako nažloutlý olej (78 mg, 49 %). Spektrální data odpovídají údajům v literatuře.⁷³

$[\alpha]_D = -54,9^\circ$ ($c = 0.410$ v CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ 9.22 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.22 (m, 1H), 5.03 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.94–3.67 (m, 3H), 3.09 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.88–1.69 (m, 1H), 1.59–1.43 (m, 1H), 1.37–1.16 (m, 2H), 1.16–0.99 (m, 2H), 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). **HPLC** (IC, *n*-heptan/*i*-PrOH 50:50, 1 ml/min): ee = 94 %, t_R (majoritní) = 20,4 min, t_R (minoritní) = 23,2 min.

3-benzyl-4-methylen-1-tosylpyrrolidin-3-karbaldehyd (35)



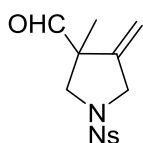
Látka **35** byla získána jako žlutý olej (70 mg, 40 %).

$[\alpha]_D = -67,9^\circ$ ($c = 0.265$ v CHCl_3). Spektrální data odpovídají údajům v literatuře.⁷³

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ 9.30 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.34–7.04 (m, 5H), 7.01–6.87 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.79–3.57 (m, 2H), 3.46 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).

HPLC (IA, *n*-heptan/*i*-PrOH 30:70, 1 ml/min): ee = 93 %, t_R (majoritní) = 9,4 min, t_R (minoritní) = 13,3 min.

3-methyl-4-methylen-1-(4-nitrofenylsulfonyl)pyrrolidin-3-karbaldehyd (36)



Látka **36** byla získána jako žlutý olej (69 mg, 45 %).

$[\alpha]_D = -59,3^\circ$ ($c = 0.270$ v CHCl_3). Spektrální data odpovídají údajům v literatuře.⁷³

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ 9.19 (s, 1H), 8.48–8.32 (m, 2H), 8.09–7.97 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 5.17–5.09 (m, 1H), 4.02–3.90 (m, 2H), 3.86 (dt, $J = 13.9, 2.3$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.26 (s, 3H). **HPLC** (IA, *n*-heptan/*i*-PrOH 80:30, 1 ml/min): ee = 88 %, t_R (majoritní) = 10,6 min, t_R (minoritní) = 16,8 min.

5. Závěr

Tato diplomová práce se zabývala především možností uplatnit organokatalýzu, konkrétně katalyzátory na bázi primárních a sekundárních aminů, ve spojení s katalyzátory komplexů přechodných kovů (především Cu) v karbocyklizačních reakcích, jenž by vedly k 5členným heterocyklickým sloučeninám za současné tvorby chirálního kvartérního centra. Pro aktivaci organokatalyzátorem byla vybrána především aldehydová skupina (v případě aminokatalýzy). Pozornost se ale také zaměřila na α -oxoestery a nitrosloučeniny (v tomto případě byla snaha uplatnit katalyzátory na bázi aktivace vodíkovou vazbou – thiomocoviny). Výchozí látky se však nepodařilo připravit.

Studium aldehydů obsahující ve své struktuře také terminální trojnou vazbu bylo úspěšné. Po prvotních problémech s přípravou výchozí látky (hydrolýzy acetalu), jenž se podařilo vyřešit vhodnou změnou chránicího alkoholu (methanolu namísto ethylenglykolu) byla úspěšně provedla karbocyklizační reakce (za katalýzy 1,2-cyklohexandiaminem a $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{PPh}_3$) s enantiomerním přebytkem 80 %. Dále byly nalezeny vhodné podmínky pro provedení „one-pot“ reakce a podařilo se optimalizovat reakční podmínky pro dosažení výborné enantioselektivity. V neposlední řadě byly také zkoumány možnosti využití reakce na různých derivátech výchozího aldehydu a také s několika deriváty nesoucí propargylovou jednotku (C-nukleofily, N-nukleofily nebo O-nukleofily). Nejlepší enantiomerní přebytky produktů karbocyklizační reakce se pohybovaly kolem 94 % ee a izolované výtěžky okolo 50 %. Došlo tedy k výraznému zvýšení celkovému výtěžku syntézy zmiňovaných heterocyklických sloučenin, neboť doposud všechny práce vycházející ze čtyř krokové syntézy měly úhrnný výtěžek okolo 20 %.

6. Seznam použité literatury

- 1 *The quiet revolution: Hermann Kolbe and the Science of Organic chemistry*, Locke, A. J., University of California Press: London, Berkeley, Los Angeles, 1993.
- 2 *Asymmetric catalysis in organic synthesis*; Noyori, R., Wiley Interscience: New York, 1993.
- 3 *Asymmetric synthesis*; Aitken, A.; kilenyi, S. N.; CRC Press: Padstow, UK, 1992.
- 4 Lin, G.-Q.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. *Principales and Applications of Asymmetric Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, **2001**.
- 5 Yeboah, E. M. O.; Yeboah, S. O.; Singh, G. S. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1725.
- 6 Negishi J. *Organomet. Chem.* **1999**, 576, 179.
- 7 Fruhauf, H. W. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 523.
- 8 Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1698.
- 9 Direcks, R.; Eaton, B. E.; Gurtzgen, S.; Jalisatgi, S.; Matzger, A.; Radde, R. H.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8247.
- 10 Furstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012.
- 11 Luh, T. Y.; Leung, M. K.; Wong, K. T. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3187.
- 12 Cao, P.; Wang, B.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Rev.* **2000**, 122, 6490.
- 13 Hocek, M. *Chem. Listy* **2003**, 1150, 1145.
- 14 Knowles, W.S. *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2096.
- 15 Yamamoto, Y.; Gridnev, I.; Patil, N.; Jin, T. *Chem. Commun.* **2009**, 5075.
- 16 Bredig, G.; Fiske, P. S. *Biochem. Z.* **1913**, 46, 7.
- 17 Rios, R. *Stereoselective Organocatalysis*; Wiley-Interscience, Hoboken, New Jersey, **2013**; kapitola 1; 1.
- 18 Hajos, Z.G., Parrish, D.R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.
- 19 Eder, U., Sauer, G., Wiechert, R. *Angew. Chem.* **1971**, 83, 492.
- 20 List, B.; Lerner, R.A.; Barbas III, C.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.
- 21 Ahrendt, K.A., Borths, Ch.J., MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.
- 22 Woodward, R. B.; Logush, E.; Nambiar, K. P.; K. Sakan, D. E. Ward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P.; Card, J.; Chen, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3210.
- 23 Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4370.
- 24 Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672.

-
- 25 (a) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592.
(b) Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356.
- 26 Huang, Y.; Walji, A. M.; Larsen, C. H.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051.
- 27 Marigo, M.; Franzen, J.; Poulsen, T. B.; Zhuang, W.; Jorgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964.
- 28 Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J. B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, *316*, 582.
- 29 Nagib, D. A.; Scott, M. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875.
- 30 Seayad, J.; List, B.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719.
- 31 MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304.
- 32 (a) J. D. McGilvra, V. B. Gondi, V. H. Rawal, Asymmetric Proton Catalysis, in: *Enantioselective Organocatalysis*, P. I. Dalko, ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2007, kapitola 6;
(b) J. A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, New York, 1997.
- 34 Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289.
(b) Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299.
(c) Connon, S. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418.
(d) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520.
Baran, R.; Veverková, E.; Skvorcová, A.; Sebesta, R. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7705.
- 36 O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353.
- 37 List, B.; *Asymmetric Organocatalysis*. Springer GmbH, Berlin, Germany, **2010**, 30 – 41, 146 – 149, 350 – 353, 397 – 399.
- 38 Mizuhara S, Handler P. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 571.
- 39 Enders, D.; Niemeier, O.; Balensiefer, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1463.
- 40 Phillips, E. M.; Roberts, J. M.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2830.
- 41 Tanaka, F.; Barbas III, C. F. In: *Enantioselective Organocatalysis: Reaction and Experimental Procedure*. Dalko, P. I., ed, Wiley-VCH **2007**, Kapitola 2, 19.
- 42 Palomo, C.; Mielgo, A. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7876.
- 43 Bøgevig, A.; Juhl, K.; Kumaragurubaran, N.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790.

-
- 44 Brown, S. P.; Brochu, M. P.; Sinz, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808.
- 45 Franzen, J.; Maurigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4305.
- 46 Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem Rev*, **2007**, *107*, 5416.
- 47 List, B. *Chem. Commun.*, **2006**, 819.
- 48 Knoevenagel, E. *Chem. Ber.*, **1894**, *27*, 2345.
- 49 Brown, P.; Goodwin, N. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 1192.
- 50 Halland, N.; Hansen, T.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4955.
- 51 Graham, T. H.; Jones, C. M.; Jui, N. T.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 16494.
- 52 Devery III, J. J.; Conrad, J. C.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6106.
- 53 Graham, T. H.; Jones, C. M.; Jui, N. T.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 16494.
- 54 Kim, H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 398.
- 55 Jang, H.-Y.; Hong, J.-B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004.
- 56 Conrad, J. C.; Kong, J.; Laforteza, B. N.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11640.
- 57 Jui, N. T.; Garber, J. A. O.; Finelli, F. G.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11400.
- 58 Nicolaou, K. C.; Reingruber, R.; Sarlah, Brase, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2086.
- 59 Comito, R. J.; Finelli, F. G.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9358.
- 60 Du, Z.; Shao, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1337.
- 61 Simonovich, S. P.; Van Humbeck, J. F.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 58.
- 62 Deng, Y.; Kumar, S.; Wang, H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4272.
- 63 Ibrahem, I.; Cordova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1952.
- 64 Ibrahem, I.; Santoro, S.; Himo, F.; Cordova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 245.
- 65 Ding, Q.; Wu, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4959.
- 66 Binder, J. T.; Crone, B.; Haug, T. T.; Menz, H.; Kirsch, S. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1025.
- 67 Montaignac, B. Vitale, M. R.; Michelet, V.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2582.

-
- 68 Montaignac, B.; Vitale, M. R.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Michelet, V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8322.
- 69 Montaignac, B.; Vitale, M. R.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Michelet, V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8322.
- 70 Montaignac, B.; Ostlund, V.; Vitale, M. R.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Michelet, V. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 2300.
- 71 Montaignac, B.; Praveen, C.; Vitale, M. R.; Michelet, V.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6559.
- 72 Yang, T.; Ferrali, A.; Campbell, L.; Dixon, D. J. *Chem. Commun.* **2008**, *7*, 2923.
- 73 Praveen, C.; Montaignac, B.; Vitale, M. R.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Michelet, V. *ChemCatChem*, **2013**, *5*, 2395.
- 74 Larson, G. L.; Klesse, R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3627.
- 75 Malarcia, M.; Buisine, O. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9373.
- 76 Iafe, R. G.; Kuo, J. L.; Hochstatter, D. G.; Saga, T.; Turner, J. W.; Merlic, C. a. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 582.
- 77 Rambaud, M.; Bakasse, M.; Villieras, J. *Synthesis* **1988**, *13*, 564.
- 78 James, T.; Simpson, I.; Grant, J. A.; Sridharan, V.; Nelson, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6094.
- 79 Kostelitz, O.; Gall, L.; Lucet, D.; Mioskowski, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *10*, 2583.
- 80 Arcadi, A.; Cacchi, S.; Cascia, L.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2501.
- 81 Hirsch, A. K. H.; Lauw, S.; Gersbach, P.; Schweizer, W. B.; Rohdich, F.; Eisenreich, W.; Bacher, A.; Diederich, F. *ChemMedChem* **2007**, *2*, 806.
- 82 Hirsch, A. K. H.; Lauw, S.; Gersbach, P.; Schweizer, W. B.; Rohdich, F.; Eisenreich, W.; Bacher, A.; Diederich, F. *ChemMedChem* **2007**, *2*, 806.
- 83 Erkkila, A.; Pihko, P. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4205.